

**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

**DOSAGEM E ESTABILIDADE DE FORMAS
FARMACÊUTICAS FRACIONADAS - REVISÃO**

Inês Alexandra Cancela Soares

Coimbra, 20 de outubro de 2021

Inês Alexandra Cancela Soares

Dosagem e Estabilidade de Formas Farmacêuticas Fracionadas - Revisão

Mestrado em Farmácia | Especialização em Farmacoterapia Aplicada

Departamento de Farmácia

Coimbra, 2021

Dissertação submetida à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia - Especialização em Farmacoterapia Aplicada, realizada sob a orientação científica da Mestre Zélia Barbosa.

Constituição do Júri:

Presidente Prof^ª. Sofia Viana

Vogal Prof^ª Ana Isabel Oliveira

Coimbra, 20 de outubro de 2021

Agradecimentos

As nossas realizações pessoais, além de esforço próprio, são o reflexo do contributo de várias pessoas. Correndo o risco de injustamente não mencionar alguém quero deixar expresso os meus agradecimentos:

À orientadora desta dissertação Mestre Zélia Barbosa, pela orientação prestada, pelo seu incentivo, disponibilidade e apoio que sempre demonstrou.

A todos os amigos e colegas que de forma direta ou indireta, contribuíram, ou auxiliaram na elaboração do presente estudo, pela atenção e ânimo que sempre foram prestando.

Aos meus pais, por sempre me impulsionarem e apoiarem em todo o meu percurso. A eles, ao meu irmão e restante família, por serem o meu pilar de construção pessoal e profissional.

Ao Nuno, por fazer caminho comigo, pela paciência, compreensão e pela palavra certa, pela força e determinação, por me deixar ser mais.

A todas as pessoas o meu sentido e profundo sentimento de reconhecido agradecimento.

Resumo

Introdução: O fracionamento de comprimidos é uma prática frequente para obter a dose prescrita, facilitar a deglutição ou reduzir custos. No entanto, esta prática pode ter impacto clínico, afectando a efectividade e segurança do medicamento. Antes de se proceder ao fracionamento de comprimidos devem ser considerados factores relacionados com o medicamento, com características do fármaco, e factores relacionados com o utente, como aceitabilidade e possível impacto na adesão à terapêutica.

Objetivo: Com esta revisão pretende-se abordar implicações na estabilidade e falta de uniformidade de comprimidos fracionados, bem como os diversos fatores associados.

Material e Métodos: Este Trabalho de Projecto Original é uma revisão da literatura acerca da Estabilidade e dosagem de formas farmacêuticas fracionadas, efectuada no período de dezembro de 2019 a junho 2021. Neste estudo foram utilizadas fontes de informação primárias e secundárias para a recolha de informação.

Resultados: A análise da literatura indica que a decisão de fracionar um comprimido deve ser tomada caso a caso, após consulta do resumo das características do medicamento ou do laboratório produtor e da avaliação do utente. Após recomendar este processo, importa monitorizar aspectos como a segurança e efectividade do medicamento e a experiência do utente com o procedimento. A maioria dos estudos associados ao fracionamento indica que apesar de se verificarem flutuações no peso/dosagem dos comprimidos, estas habitualmente não têm impacto no resultado clínico.

Conclusão: Ainda existem lacunas do conhecimento em relação ao fracionamento, havendo alguma controvérsia em relação ao tema, entre o fraccionamento de comprimidos e avaliação da uniformidade da dose e adesão à terapêutica. É desejável a realização de mais investigação com vista a determinar a influência destes fatores de forma mais inequívoca.

Palavras-chave: Fracionamento de comprimidos; Uniformidade de massa; Linha de marcação; Estabilidade; Adesão à terapêutica

Abstract

Introduction: Pill splitting is a frequent practice to obtain the prescribed dose, to facilitate swallowing or to reduce costs. However, this practice can have a clinical impact, affecting the effectiveness and safety of the drug. Before doing it, you need to consider factors related to the drug such as characteristics of the drug and factors related to the user, such as acceptability and possible impact on the adherence to therapy.

Objective: This review intends to address implications on stability and lack of uniformity of pill splitting, as well as the various associated factors.

Methods: This Work is a Literature Review on the stability and dosage of fractionated pharmaceutical forms, carried out from December 2019 to June 2021. In this study, primary and secondary sources of information were used to collect information.

Results: Research analysis indicates that the decision to split a pill should be taken on a case-by-case basis, after consulting the summary of the product's characteristics or the manufacturer's laboratory and assessing the user. After recommending this process, it is important to monitor aspects such as the safety and effectiveness of the drug and the user's experience with the procedure. Most studies associated with pill splitting indicate that although there are fluctuations in pill weight/dosage, these usually have no impact on clinical outcome.

Conclusion: There are still gaps in knowledge regarding pill splitting, with some controversy regarding the topic, between the pill splitting and assessment of dose uniformity and adherence to medication. Further research is desirable to determine the influence of these factors more unequivocally.

Keywords: Pill splitting; Mass uniformity; Break Mark; Stability; consent to therapy

Índice

Agradecimentos	1
Resumo.....	2
Abstract	3
Índice	4
Índice de Figuras	5
Índice de Tabelas.....	6
Lista de siglas.....	7
I. Introdução	8
1. Terapêutica medicamentosa e fracionamento de comprimidos.....	8
2. O papel do Profissional de Saúde.....	10
3. O papel das Autoridades Reguladoras	12
II. Material e métodos	17
III. Resultados e discussão	18
1. Fatores que condicionam o fracionamento do medicamento.....	18
1.1 Características do medicamento	21
1.1.1 Tamanho das Partículas e Uniformidade da mistura	22
1.1.2 Compressão.....	24
1.1.3 Forma	24
1.1.4 Marcação.....	26
1.2 Características do utente	27
2. Métodos de fracionamento	30
3. Riscos associados ao fracionamento	36
4. Fracionamento e adesão terapêutica	40
5. Estabilidade do medicamento fracionado	43
5.1 Fatores que afetam a estabilidade.....	45
IV. Conclusão	49
V. Referências Bibliográficas.....	51

Índice de Figuras

Figura 1 - Tomada de decisão para o fracionamento de comprimidos.	18
Figura 2 - Problemas de efetividade associados ao fracionamento de comprimidos.	19
Figura 3 - Fatores a serem considerados para projetar comprimidos, a fim de facilitar o fracionamento.....	21
Figura 4 - Diagrama das várias etapas durante a fabricação do comprimido.....	23
Figura 5 - Comprimidos com ranhura e geometria diferente.	25
Figura 6 - Risco do utente associados ao fracionamento de comprimidos	28
Figura 7 - Esquema de tomada de decisão para seleção de métodos de fracionamento de comprimido.	29
Figura 8 - Métodos usados no estudo para fracionar comprimidos marcados, com a mão.	30
Figura 9 - Dispositivos de fracionamento de comprimidos: cortadores de comprimidos e faca de cozinha.	31
Figura 10 - Análise de imagem da área teórica esperada e da área encontrada nos comprimidos subdivididos.	34
Figura 11 - Dois tipos de cortadores de comprimidos..	36
Figura 12 - Características do comprimido a serem consideradas para o fracionamento	37
Figura 13 - Partes desiguais e desintegradas do comprimido após fracionamento.	38

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Desvio Percentual para comprimidos.	15
Tabela 2 - Tipos de comprimidos inadequados para fracionamento.....	19
Tabela 3 - Uniformidade de dosagem e modo de fracionamento dos comprimidos de atenolol... ..	25
Tabela 4 - Limite de friabilidade após fracionamento.. ..	33
Tabela 5 - Valores de peso médio (PM), desvio padrão relativo (DPR) e perda de massa (%) dos comprimidos íntegros e após fracionamento	38

Lista de siglas

DPD	Fosfato dibásico desidratado
EMA	Agencia Europeia de Medicamentos
FDA	Food and Drug Administration
FLM	Formulações de libertação modificada
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MCC	Celulose Microcristalina
ODT	Comprimidos de Desintegração Oral
ρ	Coeficiente de Correlação
Ph. Eur.	Farmacopeia Europeia
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RSD	Desvio Padrão Relativo
USP	Farmacopeia dos Estados Unidos

I. Introdução

1. Terapêutica medicamentosa e fracionamento de comprimidos

Durante o século XIX, a análise química, a química orgânica e outros ramos da química permitiram obter novos medicamentos. São descobertos inúmeros princípios ativos, o que abriu as portas ao isolamento de muitos deles; assistiu-se ainda à industrialização do medicamento. (1)

Surgem assim, resultado das inovações científicas e tecnológicas: os comprimidos, as cápsulas, os injetáveis e todas as variantes destas formas farmacêuticas. (2)

Segundo registos da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) acedido a 02 de julho de 2021, ao momento, existiam em Portugal 36077 medicamentos e mais de 104533 apresentações diferentes, mas mesmo assim ainda há dosagens não contempladas. (3)

Os medicamentos são recursos essenciais que previnem e curam doenças, aliviam sintomas e melhoram a qualidade de vida. A falta de adesão ao tratamento medicamentoso, muitas vezes associada ao declínio cognitivo e funcional e à complexidade dos regimes posológicos, pode comprometer a efetividade da farmacoterapia. (2)(4)

Dos medicamentos destinados à via oral, os comprimidos e cápsulas tendem a ser utilizados com maior frequência devido à facilidade de manipulação e identificação, ao seu baixo custo, prática administração e à sua maior estabilidade. (5)

A Farmacopeia Portuguesa (FP) VIII, define comprimidos como: *“preparações sólidas contendo uma dose de uma ou de várias substâncias ativas. São obtidos aglomerando por compressão um volume constante de partículas ou por um outro processo de fabricação apropriado como a extrusão, a moldagem ou a liofilização. Os comprimidos são destinados à via oral. Alguns são deglutidos ou mastigados, outros são dissolvidos ou desagregados em água antes da administração e outros devem permanecer na boca para aí libertarem a substância ativa”*. Há actualmente diversos tipos de comprimidos: não revestidos, revestidos, efervescentes, solúveis, dispersíveis, orodispersíveis, de libertação modificada, gastro resistentes, para utilizar na cavidade bucal, liofilizados orais. (6)

Quase todos os medicamentos são vendidos nas doses necessárias mais comumente prescritas para os utentes. Ocasionalmente, a dose exata pode não estar disponível comercialmente, portanto, mais de um comprimido ou apenas parte dele pode ser necessário, levando ao seu fracionamento. (7–9)

Uns dos subgrupos populacionais em que estas necessidades se verificam com maior regularidade são as crianças. Pelas características específicas dos indivíduos destas faixas etárias,

as formulações em pediatria podem acarretar diversos riscos de segurança e qualidade. Marto *et al.* (2011) reportou que existem um total de 31 substâncias ativas aprovadas para a população pediátrica em apenas seis formas farmacêuticas (comprimidos dispersíveis ou para mastigar, liofilizados orais, comprimidos orodispersíveis, pastilhas, comprimidos e granulados de libertação modificada. (10)

Por outro lado, também a classe etária oposta, apresenta especificidades com implicações nesta área de estudo, a mudança no perfil demográfico da população nacional ou europeia, com aumento da esperança e qualidade de vida, veio reforçar a necessidade e importância dos cuidados farmacológicos, com desenvolvimento de novos fármacos, com alterações no padrão de patologias a tratar, num contexto sobretudo crónico-degenerativo, tipicamente com necessidade de tratamento com múltiplos fármacos. Em 2018 estimou-se que cerca de 36% dos idosos consomem 5 medicamentos de prescrição médica em simultâneo, e 15% estão em risco de uma interação medicamentosa. (3)

Em 2020, segundo dados do INFARMED, foram notificadas mais de 8.801, Reações Adversas a Medicamentos (RAM), sendo a maioria considerada grave, 2.079 e 984 não graves. Verifica-se, com os dados apresentados, necessidade de controlo e monitorização dos factores relacionados com o medicamento. (11)

O fracionamento é utilizado para obtenção da menor dose efetiva, que origina duas ou mais frações do medicamento, para facilitar a deglutição, ou em alguns países para reduzir o custo do tratamento. Para a determinação da dose necessária terão de ser averiguadas as condições individuais dos utentes. (5)(12–20)

Este processo só deve ser efectuado por prescrição médica e seguindo as orientações do profissional de farmácia que pode confirmar se o fracionamento é possível, tornando-se necessário quando não são encontradas no mercado alternativas de dosagem mais baixa. (21–24)

Segundo evidências científicas recentes, o processo de fracionar comprimidos acarreta alguma variação na dose pretendida, dependendo do medicamento e do protocolo de tratamento, pode provocar dosagens subterapêuticas ou supratrapêuticas. (25)(26)

O fracionamento de formas farmacêuticas sólidas orais assume particular relevância no caso de idosos e crianças, quando não existem alternativas com dosagens adequadas, ou quando o medicamento é prescrito *off-label*. Esta é uma prática internacional difundida em todos os setores da assistência à saúde, e que possui impacto sobre a adesão ao tratamento. (4)(7)(13)(15)(27–30)

Quando não existem dosagens alternativas, é necessário o seu fabrico. O fracionamento de comprimidos é contra-indicado para medicamentos co-formulados. (26)(31)(32)

2. O papel do Profissional de Saúde

A preocupação dos profissionais de saúde com esta prática está relacionada principalmente, com a imprecisão na dosagem das frações obtidas, já que não há como garantir que um comprimido fracionado origine fragmentos com exatamente a mesma dose. (7)(14)(33)

Face às limitações da evidência sobre o impacto deste procedimento na efetividade e segurança do medicamento, é fundamental monitorizar o utente de forma mais apertada, avaliando também aspectos como a sua satisfação com o processo e fornecer conselhos precisos e imparciais aos utentes quando surgir a necessidade de fracionar os comprimidos. (25)(26)(34)(35)

A Food and Drug Administration (FDA) delega no profissional de saúde a responsabilidade de decidir sobre o fracionamento em determinadas situações específicas, inclusive quando não há recomendação do fabricante. Contudo, estabelece algumas instruções para orientar os profissionais e os utentes sobre a melhor maneira de realizar o fracionamento de comprimidos, salientando que é um procedimento arriscado pelas diferentes características dos comprimidos. (36)(37)

Ao recomendar o fracionamento deve ser proporcionado ao utente aconselhamento sobre:

- Higiene
- Uso de um dispositivo de fracionamento;
- Alertar para fracionar um comprimido de cada vez, utilizando a segunda metade na

toma seguinte. (15)

Do ponto de vista do utente, os profissionais de saúde poderiam ter um papel ativo na melhoria dos resultados terapêuticos e na redução de reações adversas devido a doses imprecisas, abordando possíveis dificuldades com o fracionamento, avaliando a capacidade da pessoa para fracionar um comprimido com precisão e determinar o método mais adequado. (38)

Profissionais de saúde, utentes e cuidadores devem perceber que o fracionamento dos comprimidos pode resultar em imprecisões na dosagem, o que pode afetar os resultados clínicos, devendo considerar algumas questões práticas antes e após recomendar o fracionamento. (39)

Antes de recomendar o fracionamento:

Existem alternativas?

Foi consultado o Resumo das Características do Medicamento (RCM)?

O utente possui características físicas e cognitivas que tornem exequível o fracionamento do comprimido?

O fracionamento do comprimido é aceitável para o utente? (15)

Após recomendar o fracionamento:

Existem dúvidas sobre o aconselhamento prestado?

A efectividade e segurança do medicamento estão a ser monitorizadas?

O utente está satisfeito com o processo? (15)

O fracionamento de comprimidos ainda é um assunto bastante discutido. O Institute for Safe Medication Practices recomenda uma seleção cuidadosa dos utentes antes da indicação desta prática, considerando que pode haver utentes que não entendem o procedimento e podem não conseguir executar o fracionamento de forma adequada. Adverte ainda que o fracionamento de comprimidos deve limitar-se ao fracionamento pela metade e é contraindicada em medicamentos teratogénicos, comprimidos de diâmetro pequeno ou assimétricos e comprimidos com revestimento entérico ou com libertação prolongada. (5)

Um procedimento aparentemente simples como o fracionamento de um comprimido, precisa de uma avaliação cuidadosa, uma vez que o utente sem a correta orientação, poderá submeter-se a riscos desnecessários. Além da variação da uniformidade de dose, há também a possibilidade de degradação do fármaco, pois o medicamento é retirado da embalagem original e armazenado em condições que podem não ser apropriadas. (5)

O armazenamento de medicamentos em organizadores, fora das embalagens originais, e o fracionamento de medicamentos são procedimentos que oferecem riscos à conservação e estabilidade dos medicamentos. Pode resultar em perda da eficácia do tratamento ou intoxicação do utente, esta última decorrente pelo fracionamento de fragmentos desiguais de fármacos com índice terapêutico estreito, medicamentos com farmacocinética não linear, ou de comprimidos de libertação modificada. (4,18,29,40–43)

Na Suécia foram examinadas 607.794 prescrições para 74 substâncias diferentes em nove grupos de medicamentos. Os comprimidos fracionados foram prescritos em 9,7% de todas as prescrições de fórmulas de comprimidos. Psicotrópicos, ISRS (inibidores seletivos da recaptação de serotonina) e betabloqueadores são os grupos mais usualmente fracionados. Para 44,7% das prescrições, estava disponível uma dosagem de comprimido adequada à dosagem prescrita. Evitar o uso de comprimidos fracionados teria sido possível em mais de 80% dos casos se as dosagens de comprimidos existentes tivessem sido usadas ou combinadas. (35)

Para os utentes que praticam fracionamento de comprimidos, espera-se que a qualidade do medicamento seja mantida após o fracionamento, incluindo dosagem precisa do medicamento e efeito terapêutico desejado. (26)

3. O papel das Autoridades Reguladoras

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece o fracionamento de comprimidos como uma prática comum em farmácias, hospitais e no ambiente doméstico e alerta para os riscos associados que podem levar à falha no tratamento terapêutico ou mesmo a toxicidade. Contudo, não estabelece nenhuma diretriz sobre o tema. (14)(44)

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) – aborda o tema em dois documentos, elaborados em 2006 e 2013, voltados para formulações pediátricas. A primeira publicação alerta sobre os riscos do fracionamento que são mais críticos para comprimidos de menor tamanho, de baixa dosagem e sem linha de marcação. O segundo documento amplia essa discussão, abordando a necessidade de informar no RCM ou Folheto Informativo a finalidade do fracionamento e de realizar ensaios que permitam avaliar a adequação do comprimido para esse fim. Na Diretriz da EMA sobre Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para uso pediátrico, afirma-se que “o tamanho do comprimido é fundamental para a capacidade da criança de engolir um comprimido”. (13)(14)(44)(45)

A FDA, em 2009, alerta contra o fracionamento de medicamentos, a menos que a prática seja descrita especificamente no Folheto Informativo e o utente receba instruções específicas do seu profissional de saúde. Em 2011, introduziu um rascunho de orientação para aconselhar os fabricantes, a fim de fornecer os dados necessários para os comprimidos marcados. Os comprimidos que podem ser fracionados e aprovados pela FDA possuem uma linha de marcação indicando o local do fracionamento para garantir que o utente possa ajustar a dose. (16)(21)(36)(37)(46–48)

A FDA estabelece que a dosagem de cada fração de comprimido obtida após o fracionamento não pode estar abaixo da dose mínima terapêutica indicada no registo do medicamento, devem ainda ter estabilidade comprovada por pelo menos 90 dias em temperatura ambiente. (14)(41)(44)

Depois de realizar pesquisas internas sobre a prática, a FDA expressou preocupações sobre variações no conteúdo, peso, desintegração ou dissolução e estabilidade dos comprimidos, quando fracionados. (46)

Desde 2010, a Comissão Europeia declara na Diretriz sobre o RCM que, para os comprimidos marcados, este deve conter informações sobre se foi demonstrado o fracionamento reprodutível do comprimido. O fracionamento de formas farmacêuticas é um uso não licenciado do medicamento, a menos que essa informação esteja descrita na Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do medicamento. (13)(45)(49)

A existência de uma linha num comprimido pode levar a pensar que todos os comprimidos marcados são adequados para o fracionamento, o que não é a realidade. (50)(51)

Está previsto pelas autoridades europeias a inclusão no RCM de frases como “A ranhura é apenas para facilitar a quebra, para facilitar a deglutição, e não o fracionamento em doses iguais” ou “O comprimido pode ser fracionado em metades iguais”. (15)(24)

A Farmacopeia Europeia (Ph.Eur.) incluiu testes de precisão para o fracionamento de medicamentos marcados, sendo a primeira no mundo a propor controlo de qualidade nos comprimidos destinados ao fracionamento. (14)(44)

Muitas empresas farmacêuticas produzem comprimidos com linhas de marcação para facilitar o fracionamento dos comprimidos em metades ou quartos com pesos iguais. Infelizmente, o delicado desempenho destas linhas pode ser a principal causa de muitos problemas que podem surgir durante o fracionamento dos comprimidos. Apesar de haver benefícios no fracionamento de comprimidos, as autoridades reguladoras europeias tentaram desencorajar a marcação dos comprimidos. (26)

Os fabricantes devem evitar o uso de linhas de fracionamento destinadas ao ajuste da dose, produzindo comprimidos com doses que correspondam às necessárias, fabricando comprimidos com doses múltiplas. Devem ainda desenvolver formulações de alta qualidade e adotar procedimentos de fabricação que garantam uma distribuição uniforme do princípio ativo em todo o medicamento, diminuindo o potencial de desintegração ou quebra desigual e considerar a introdução de novas formulações de menor dosagem. (38,51–54)

A legislação para comprimidos que contêm linha de marcação com o objetivo do fracionamento exige que o comportamento no processo seja avaliado. No entanto, os testes recomendados são apenas para comprimidos fracionados à mão e não cobrem o uso de cortadores e de facas, que são muito usados para fracionar comprimidos pequenos ou sem marcação. (39)

Os únicos fatores sujeitos de estarem associados à aprovação no teste de fracionamento foram a forma, a friabilidade e a dureza dos comprimidos. Para comprimidos, o valor máximo aceite pela Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) para o ensaio de friabilidade é de 1,0%. (26)(55)

A Ph.Eur. aceita uma precisão de dose de $\pm 15\%$ da dose pretendida, mas quando há fracionamento a precisão da dose é baixa, independentemente de os comprimidos serem marcados ou não. (28)

O teste de uniformidade de conteúdo de uma unidade de dosagem é um dos testes da Farmacopeia que é realizado apenas no departamento de controlo de qualidade da indústria, é realizado com o objetivo de garantir que os utentes tomem uma dose exata e precisa do medicamento. Este último objetivo não é necessariamente alcançado se o comprimido for fracionado, especialmente se o processo de fracionamento não for realizado com sucesso para obter duas metades iguais ou se o princípio activo tiver sido distribuído de forma desigual pelo comprimido durante a fabricação. (53)

A Ph. Eur. 8.0, inclui um capítulo que trata da uniformidade de dosagem, o capítulo 2.9.40, que continua a ser um requisito obrigatório e veio para substituir o método do capítulo 2.9.5 (Uniformidade de massa) e do capítulo 2.9.6 (Uniformidade de conteúdo das preparações de dose única). Recentemente, foi criado um capítulo alternativo adicional (2.9.47), intitulado "Demonstração da uniformidade das unidades de dosagem usando grandes tamanhos de amostra", que se destina à avaliação de medicamentos fabricados usando a metodologia de processo de tecnologia analítica. Este novo capítulo foi publicado em outubro de 2012 no suplemento 7.7 e tornou-se oficial em abril de 2013. (6)(53)(54)(56)

No entanto, a Ph. Eur. 8.0. inclui requisitos sobre a uniformidade dos comprimidos fracionados na secção "Produção" da monografia geral "Comprimidos". A subsecção 'Fracionamento de comprimidos' descreve que a uniformidade dos comprimidos classificados deve ser testada e define os critérios de aceitação. Indica ainda nesta subsecção que os comprimidos podem ter uma linha de marcação e podem ser fracionados em partes, seja para facilitar a ingestão do medicamento ou para cumprir a posologia. A eficácia das linhas de marcação deve ser avaliada durante o desenvolvimento do produto, no que diz respeito à uniformidade da massa do produto fracionado, cada dose autorizada deve ser testada. (6)(26)(53)(56)(57)

A Ph. Eur., edição 8.0, aconselha ainda que sejam feitos outros testes:

Uniformidade de massa de preparações de dose única

Para analisar este ponto é necessário pesar individualmente 20 unidades e determinar a massa média. Não deve haver desvio de mais do que duas das massas individuais em relação à massa média e nenhuma se desviar mais que o dobro dessa percentagem, indicado na Tabela 1. (6)

Tabela 1 - Desvio Percentual para comprimidos.
Adaptado de (6).

Forma Farmacêutica	Massa Média	Desvio Percentual
Comprimidos (não revestidos e revestidos com película)	< 80 mg	10
	80– 250 mg	7,5
	>250 mg	5

Uniformidade de conteúdo das preparações de dose única

Baseia-se na análise do conteúdo individual de substâncias ativas de várias unidades para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites estabelecidos com referência ao conteúdo médio da amostra, determinar o conteúdo individual de substância(s) ativa(s) de 10 unidades de forma aleatória. (6)

Uniformidade de Unidades de Dosagem

O termo "uniformidade da unidade de dosagem" é definido como uniformidade na quantidade da substância ativa entre unidades de dosagem. (6)

Para garantir a consistência das unidades de dosagem, cada unidade de um lote deve ter um conteúdo de substância ativa dentro do alcance da reivindicação do rótulo. (6)

Uniformidade de conteúdo ou variação de massa

O teste de uniformidade de conteúdo baseia-se no ensaio do conteúdo individual de substâncias ativas de várias unidades de dosagem para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites estabelecidos. É um teste essencial para avaliar a qualidade do produto de comprimidos individuais numa amostra razoável, e uma abordagem farmacêutica precisa para avaliar o impacto da variabilidade de peso. (6)

Para efectuar o teste de variação da massa é necessário realizar um ensaio das substâncias ativas representativa do lote. Este valor é o resultado "A" indicado como percentagem de reivindicação do rótulo, supondo que a concentração (massa de princípio ativo por massa de unidade de dosagem) é uniforme. Selecionar não menos de 30 unidades de dosagem. (6)

O principal objetivo de qualquer farmacopeia é fornecer aos fabricantes de medicamentos uma série de testes de controlo de qualidade que garantam a qualidade das formas farmacêuticas finais obtidas. (53)

Num estudo comparativo entre a Ph. Eur. e a USP apenas nove produtos (31,03%) passaram nos testes da Ph. Eur. e da USP após o fracionamento. Quatorze produtos em 29 (48,27%) foram reprovados no Teste da Ph. Eur. para a uniformidade de peso de comprimidos fracionados. Vinte dos 29 produtos (68,96%) foram reprovados no teste adotado pela USP. Seis produtos (20,69%) foram aprovados no teste da Ph. Eur., mas falharam no teste da USP. (32)

Os resultados obtidos neste estudo mostraram que muitos produtos falharam em relação à uniformidade de peso das frações resultantes após o fracionamento dos comprimidos. Isso pode levar a irregularidades significativas de dosagem que podem ser clinicamente inaceitáveis e possivelmente perigosas para os utentes que fracionam esses medicamentos. (32)

II. Material e métodos

Este Trabalho de Projecto Original é uma revisão da literatura acerca da Estabilidade e dosagem de formas farmacêuticas fracionadas, efectuada no período de dezembro de 2019 a junho 2021. Neste estudo foram utilizadas fontes de informação primárias e secundárias para a recolha de informação.

Adotaram-se como critérios de inclusão artigos completos em língua inglesa ou portuguesa, fazendo referência ao tema, de acesso livre, com data de publicação nos últimos dez anos, presentes em bases de dados online como a Pubmed, ScienceDirect, Medline, B-on e Google Académico, utilizaram-se os termos: Fracionamento de comprimidos; Uniformidade de massa; Linha de marcação; Estabilidade; Adesão à terapêutica.

Dos 212 artigos recolhidos, após leitura do respetivo título e abstract, os que não apresentaram os dados pretendidos foram excluídos. Realizou-se a leitura integral de 155 artigos científicos e utilizaram-se 89 para a elaboração deste trabalho.

Utilizou-se como softwares informáticos *Microsoft Word® 2013*, *Adobe Reader®* e *Mendeley® Desktop*.

III. Resultados e discussão

1. Fatores que condicionam o fracionamento do medicamento

Quando se pretende fracionar um comprimido impõe-se, antes de mais, analisar se este procedimento é recomendável, em função das características do fármaco. (15)

As formulações de libertação prolongada, com revestimento entérico e sem marcação não devem ser divididas, mas podem ser encontradas informações contraditórias no RCM.(13)(54)

Apesar de se saber que comprimidos revestidos, não marcados, de libertação prolongada, com um índice terapêutico estreito e combinados não devem ser divididos, os utentes recebem essas formulações e são aconselhados a dividi-las por serem as disponíveis para prescrição. (26)(30)(54)(58)

O uso de um comprimido inteiro é a maneira mais segura de garantir uma dosagem precisa, na Figura 1, apresenta um esquema da tomada de decisão para o fracionamento de comprimidos. (54)



Figura 1 - Tomada de decisão para o fracionamento de comprimidos.

Adaptado de (24)

Para se fracionar um comprimido é necessário ponderar se é uma Formulação de Libertação Modificada (FLM), que pode colocar os utentes em risco aumentado de efeitos adversos ou potencialmente libertar uma dose tóxica do princípio ativo, pode ainda levar a perda de efetividade, uma vez que podem ocorrer alterações na taxa de dissolução e nas características de absorção do fármaco. Na Figura 2, apresentam-se alguns problemas de efetividade associados ao fracionamento de comprimidos, onde a sublinhado são indicados os fatores relacionados com o medicamento. (15)(59)

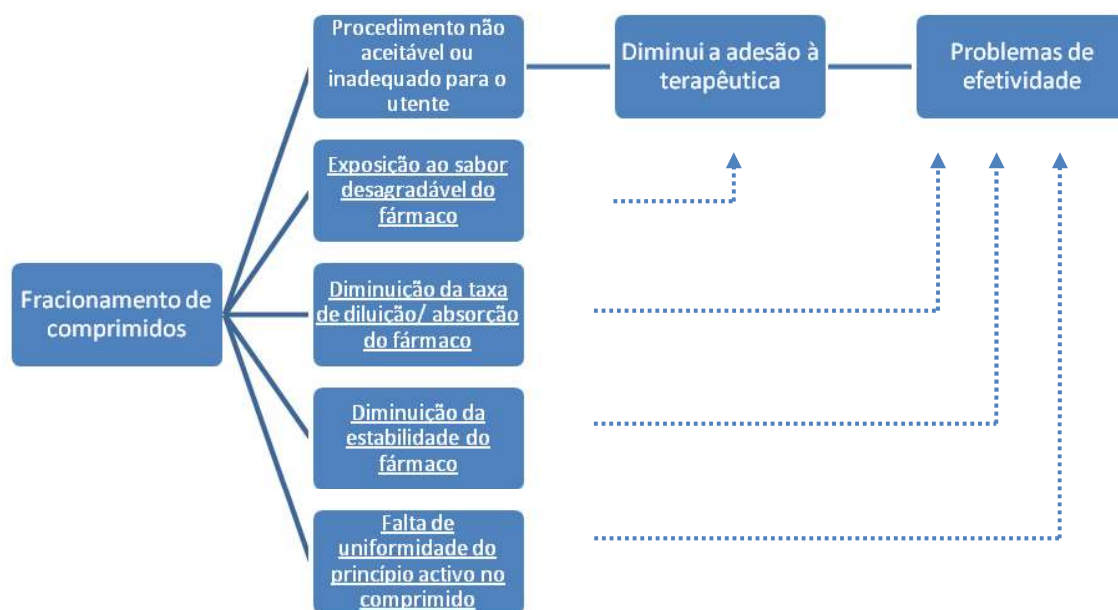


Figura 2 - Problemas de efetividade associados ao fracionamento de comprimidos.

Adaptado de (15).

Existem problemas associados ao fracionamento de medicamentos, a Tabela 2 fornece um guia básico sobre quais os comprimidos que podem não ser apropriados para o fracionamento. (23)(60)

Nos comprimidos com revestimento entérico, o medicamento pode ser libertado muito cedo, ou pode ficar inativo no estômago ou não atingir o local de ação pretendido, pode ainda ocorrer alteração do sabor, textura incomum ou efeito anestésico local. Existem medicamentos irritantes para a mucosa da boca ou esófago e fármacos citotóxicos, que por isso não devem ser fracionados tal como os medicamentos com janela terapêutica estreita. É difícil fracionar os comprimidos irregulares e pequenos, pode existir falta de uniformidade do princípio ativo no comprimido, levando a doses diferentes em cada fração. No fracionamento podem ocorrer vários fragmentos ou comprimidos esfarelados. (34)(51)(60)(61)

Tabela 2 - Tipos de comprimidos inadequados para fracionamento. Adaptado de (23).

Tipos de comprimidos que não devem ser divididos	
Comprimidos revestidos por película	Comprimidos de libertação prolongada
Comprimidos com revestimento entérico	Comprimidos sem marcação
Comprimidos grossos ou de formato estranho	Tamanho pequeno

Quanto à forma de realizar o fracionamento, a FDA recomenda avaliar as características de tamanho e formato de cada comprimido, e reconhece que o uso de um cortador de comprimidos é uma forma frequente de realizar esse fracionamento. (14)(44)

Comprimidos de semivida longa e amplo índice terapêutico são considerados mais apropriados para fracionar. Estes incluem principalmente comprimidos usados para condições crônicas, como depressão, hipertensão e hipercolesterolemia. (23)

A literatura atual disponível enfoca os desafios de fracionar comprimidos marcados.(23)(25)
(62)

As formulações marcadas podem ser relativamente fáceis de serem divididas em duas partes, mas não de serem divididas em quatro partes. (12)

O fracionamento de comprimidos em quartos é pouco estudado, sendo avaliado em poucos estudos, pelo que a evidência sobre esta prática parece ser muito limitada. As diferenças de massa entre os produtos do fracionamento, e consequentemente potenciais variações da dose de fármaco, podem não representar um problema importante no caso de medicamentos com ampla margem terapêutica e/ou semivida longa, mas podem implicar que as concentrações plasmáticas atingidas não permaneçam na janela terapêutica, especialmente quando esta é estreita. (15)

Os fatores que podem influenciar a prática de fracionamento de comprimidos incluem:

- (1) dosagens disponíveis;
- (2) propriedades dos comprimidos;
- (3) comprimidos que requerem excipientes especializados para atingir um perfil de liberação modificada;
- (4) condições de armazenamento. (51)

No estudo de revisão, Freeman *et al.* (2012), fazem referência a um estudo sobre a utilização da risperidona, sendo o medicamento escolhido porque os comprimidos possuem linha de marcação e são fáceis de fracionar. Havia utentes que dividiam a medicação e outros que não dividiam. No início, os dois grupos não diferiram em relação à taxa de consultas realizadas. O grupo dos comprimidos inteiros em comparação com o grupo dos comprimidos fracionados recebeu uma dose significativamente mais alta de risperidona no período antes de se iniciar o fracionamento ($4,11 \pm 0,29$ mg vs. $3,3 \pm 1,95$ mg, respetivamente), e teve uma taxa mais alta de consultas não programadas. (22)

Além disso, foi observada uma relação temporal durante o período de fracionamento, dividido em duas fases distintas: 0 a 60 dias e 61 a 120 dias após o início do fracionamento. As consultas não agendadas aumentaram nos primeiros 60 dias, voltando à normalidade após esse

tempo; os autores concluíram que o fracionamento dos comprimidos de risperidona no tratamento da esquizofrenia não se correlaciona com resultados clínicos. O aumento de consultas não programadas foi atribuído à necessidade de suprimentos adicionais de medicamentos ou de esclarecimentos sobre instruções de fracionamento. (22)

Estudos demonstraram que os medicamentos não fracionaram uniformemente, apesar de terem linha de marcação, o fracionamento de comprimidos não garante que os pesos das metades divididas sejam uniformes, não garantindo a uniformidade do conteúdo das partes divididas não é garantida. (30)

1.1 Características do medicamento

Além da habilidade humana e da técnica escolhida, o fracionamento do comprimido é influenciado principalmente pelas características físicas inerentes ao comprimido, se for pequeno, convexo, muito mole ou muito duro, é mais difícil obter um fracionamento adequado. As propriedades físicas dos comprimidos, como peso, espessura, dureza, friabilidade e formato, podem influenciar a eficácia do fracionamento dos comprimidos. (31)(51)

Excipientes selecionados como aglutinantes podem influenciar a variação de massa, fragmentação do comprimido e mitigar a friabilidade. Devido à complexidade de projetar uma formulação e um processo de produção para comprimidos, é importante considerar não apenas as seleções de excipientes e as suas funções, mas também as operações das etapas de processamento que podem alterar as características do excipiente e do princípio ativo. A compactação do comprimido desempenha um papel importante, pois essa etapa final pode, em alguns casos, determinar a eficácia do fracionamento do comprimido. (51)

Os fatores que são importantes a considerar ao projetar uma formulação adequada para o fracionamento de comprimidos são destacados na Figura 3. (51)

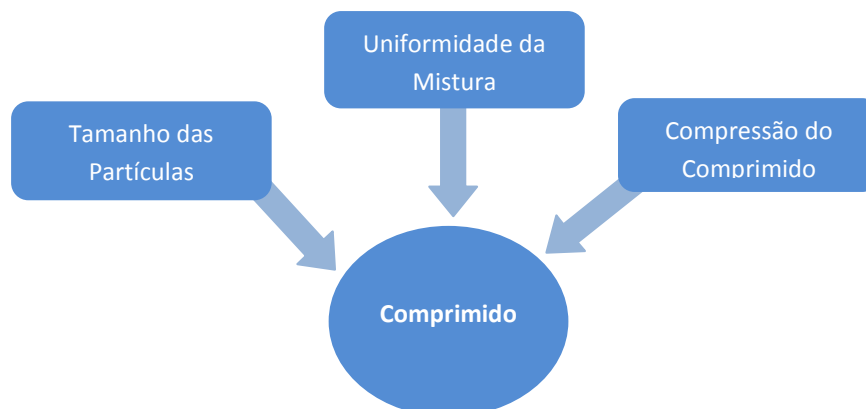


Figura 3 - Fatores a serem considerados para projetar comprimidos, a fim de facilitar o fracionamento. Adaptado de (51)

As características dos comprimidos para se fracionarem com precisão são importantes, comprimidos de maior espessura, maior resistência ao esmagamento e linha de marcação mais profunda, são uma combinação de características que fornecem um comprimido ideal para um fracionamento preciso e uniforme. Por outro lado, os comprimidos de baixo peso, menor diâmetro e sem linha de marcação implicam baixa precisão e uniformidade de fracionamento. Este resultado é semelhante aos de outros estudos, de Hill *et al.* (2009) e Zaid *et al.* (2011) que mostraram que a variação do conteúdo do medicamento em meio comprimido parecia ser atribuída principalmente à variação de peso ocorrida durante o processo de fracionamento, os meios comprimidos têm maior probabilidade de passar no teste de uniformidade de massa se tiverem dureza, forma e friabilidade adequadas. (7)(27)(41)(53)(63)

É recomendado que os fabricantes tentem avaliar se existem diferenças terapêuticas significativas entre os utentes que tomam comprimidos inteiros com os utentes que tomam frações de comprimidos. A indústria farmacêutica deve melhorar a qualidade dos comprimidos marcados, de modo a facilitar o fracionamento e produzir frações mais uniformes. (32)

A Indústria pode alcançar estes objetivos tomando algumas das seguintes medidas:

- (i) Seleção de uma forma e tamanho apropriados para os comprimidos;
- (ii) Aprofundamento das linhas de marcação
- (iii) Fabricar comprimidos com valores apropriados de dureza e friabilidade. (26)(50)

Uma melhor compreensão do fracionamento de comprimidos é o primeiro passo para desenvolver um comprimido mais adequado. (34)

Estudos para avaliar o grau de fracionamento dos comprimidos com linhas de marcação e assim obter fragmentos com maior uniformidade demonstraram que na validação dos processos de fabricação, a dureza dos comprimidos foi o parâmetro discriminativo no controlo da compressão para aumentar a uniformidade tanto do comprimido íntegro como dos fragmentos. (64)(65)

1.1.1 Tamanho das Partículas e Uniformidade da mistura

O tamanho das partículas afeta as propriedades do fluxo de grânulos, a variação do peso dos comprimidos, pode causar segregação do pó e afetar a uniformidade da mistura. Quando há uma maior disparidade no tamanho das partículas dos componentes de granulação, podem ocorrer efeitos de segregação, dificultando a homogeneidade da mistura. A segregação ocorre como resultado de diferenças no tamanho das partículas, densidade e identidades estruturais dos materiais utilizados. A redução de tamanho é uma etapa que é comumente usada após a etapa de

granulação para eliminar os grânulos de tamanho grande, Figura 4. Para formulações projetadas para fracionar, esta etapa desempenha um papel crucial. (51)(66)

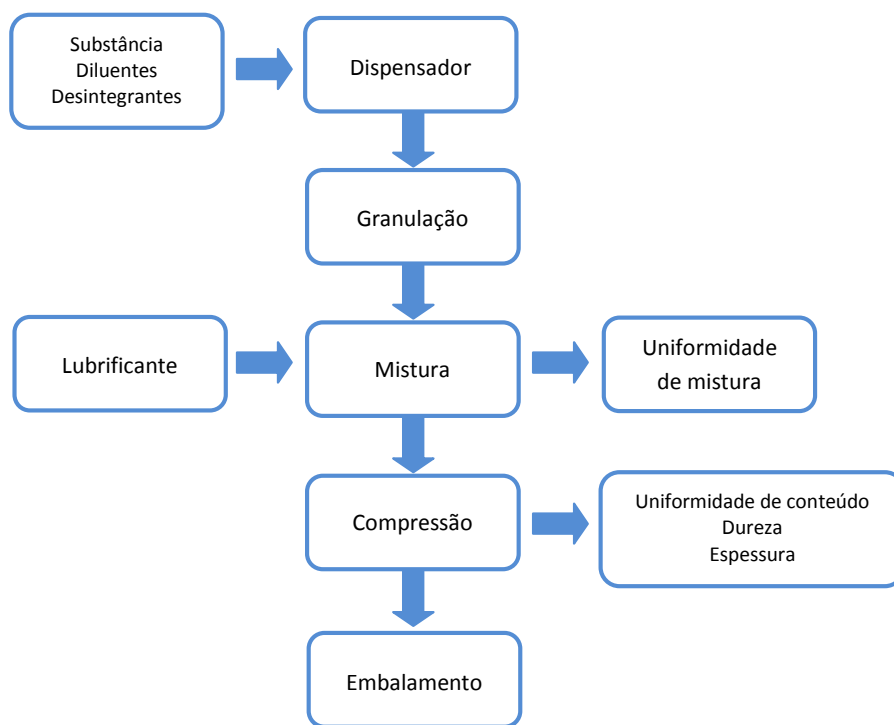


Figura 4 - Diagrama das várias etapas durante a fabricação do comprimido.
Adaptado de (51)

Partículas de tamanho menor movem-se gradualmente sob as partículas de tamanho maior, levando a uma separação entre partículas de tamanho diferente. Além disso, as forças de compressão dos comprimidos devem ser controladas para produzir comprimidos com propriedades físicas passíveis de fracionamento. (51)

A uniformidade de uma mistura em pó depende dos excipientes utilizados na formulação, tamanho, forma, densidade e coesão das partículas e do processo de mistura. A baixa uniformidade da mistura pode produzir comprimidos com baixa uniformidade de conteúdo. (51)

A distribuição do princípio ativo num comprimido inteiro e o seu potencial de desintegração ou fracionamento desigual estão relacionados com os padrões de garantia de qualidade na fabricação de medicamentos e com a uniformidade da mistura. (41)(54)

É importante investigar o grau de correlação entre as metades dos comprimidos, o seu peso e uniformidade de conteúdo, isto é especialmente importante no caso de comprimidos que contêm medicamentos muito potentes, como o lorazepam 2,5 mg. Esta dose muito baixa pode resultar

facilmente na distribuição desigual de princípio ativo nos comprimidos, o que mais tarde leva a flutuações dos níveis plasmáticos do medicamento. Os resultados obtidos neste estudo mostraram que o lorazepam 2,5 mg pode passar tanto a uniformidade do peso quanto a uniformidade do conteúdo das metades divididas, apesar do baixo peso, tamanho pequeno e baixo conteúdo dos comprimidos. (53)

1.1.2 Compressão

Para facilitar o fracionamento de comprimidos, estudos recentes sugeriram o uso de moldagem por compressão. (16)

A Moldagem por compressão é uma operação semi-manual em que os comprimidos são formados forçando a mistura granulada húmida num molde para obter comprimidos das formas e tamanhos desejados. Além disso, as forças de compressão dos comprimidos devem ser controladas para produzir comprimidos com propriedades físicas passíveis de marcação. (51)(67)(68)

Valores mais altos de friabilidade podem resultar em baixo desempenho de fracionamento, pois uma alta friabilidade implica uma não uniformidade de aderência entre os grânulos ou pós que compõem o comprimido; isso também pode permitir o fracionamento do comprimido em locais que não sejam a linha de marcação. (26)

1.1.3 Forma

Em comprimidos com o mesmo diâmetro, observou-se que os mais finos são mais fáceis de fracionar do que os mais espessos e que comprimidos com um diâmetro inferior a 8 mm podem ser difíceis de manusear. O estudo de Van Der Steen *et al.* (2010) concluiu que os comprimidos oblongos devem ter um diâmetro não inferior a 10 mm para serem considerados suficientemente frágeis. Comprimidos oblongos dividem-se melhor que os comprimidos redondos em relação à facilidade de rutura, obtendo melhor uniformidade da massa. (13)(31)(38)(57)

O design do comprimido é uma característica importante, pois a profundidade e desempenho da linha de marcação influencia a capacidade de fracionar efetivamente os comprimidos, delimitando a região a ser fracionada, proporcionando um fracionamento mais preciso do comprimido, e reduz a espessura do comprimido na região de corte, facilitando o processo. Na Figura 5 estão representadas várias configurações geométricas do comprimido. (34)(51)(57)



Figura 5 - Comprimidos com ranhura e geometria diferente.
Retirado de (51).

Quando o comprimido é grande e a geometria não é conhecida ou for um comprimido grande, redondo, sem marcação e sem revestimento o método de menor perda de peso é fracionar o comprimido manualmente; o segundo método é fracionar com uma faca de cozinha. Se um comprimido for redondo e com marcações médias, grande e sem revestimento, o método de menor perda de peso será a quebra manual. (24)

A opção de menor perda de peso para fracionar comprimidos grandes, com ranhura e revestimento é usar o cortador de comprimidos. (24)

No estudo de Auricchio *et al.* (2011), foram utilizados comprimidos redondos e com marca de fracionamento de atenolol nas doses posológicas de 25 mg, 50 mg e 100 mg. (64) Este estudo não encontrou diferenças significativas entre o fracionamento de comprimidos com faca ou com cortador de comprimidos para as doses de 100 mg ($p=0,123$), 50 mg ($p=0,194$) e 25 mg ($p=1,17$), divididas em metades, (Tabela 3). Quando os comprimidos de 100 mg e 50 mg foram fracionados em quatro partes, também não houve diferença significativa ($p=0,164$ e $0,39$, respectivamente) no fracionamento feito com faca ou cortador de comprimidos. (64)

Tabela 3 - Uniformidade de dosagem e modo de fracionamento dos comprimidos de atenolol.
Adaptado de (64).

Dosagem dos comprimidos	Desvio Padrão Relativo (%)				
	Inteiro	Faca		Cortador	
		Duas Partes	Quatro Partes	Duas Partes	Quatro Partes
100 mg	2,27	7,55	12,98	7,81	9,01
50 mg	2,30	11,97	20,71	9,15	12,02
25 mg	2,87	12,70	---	9,48	---

O fracionamento em metades mostrou menos dispersão nos fragmentos em relação ao fracionamento em quatro partes. Tanto o uso de faca como de cortador de comprimidos forneceu fragmentos com quantidades de princípio ativo acima do limite de variação preconizado (7,8%) pela Farmacopeia Brasileira. (64)

Os comprimidos redondos exibiram perda de peso de $2,6\% \pm 0,2$ e a variação da área de superfície de $17,6\% \pm 1,0$, notavelmente mais alta do que a obtida para os comprimidos oblongos ($0,7\% \pm 0,8$ e $5,5\% \pm 0,5$, respectivamente). Esses resultados concordam com outros estudos que também demonstraram facilidade e melhores resultados ao subdividir comprimidos oblongos em vez de comprimidos redondos. A área de contato superficial para fracionamento, que é menor em comprimidos oblongos, poderia explicar os melhores resultados obtidos com comprimidos oblongos. (34)(39)(57)

1.1.4 Marcação

A linha de marcação tem um efeito importante na capacidade de quebra dos comprimidos; a marcação pode melhorar a precisão do fracionamento. Foi demonstrado que uma profunda marcação fornece um fracionamento mais fácil do comprimido à mão e menor variação de peso das porções divididas. O desempenho das linhas de marcação pode ser definido pela facilidade de quebra, da uniformidade de massa dos comprimidos fracionados e da perda de massa causada pelo fracionamento. (31)(57)

O estudo de Hill *et al.* (2009) destaca-se por ter determinado o teor de substância ativa dos produtos do fracionamento e não apenas a sua massa. Foram estudados três comprimidos com ranhura (varfarina 5 mg, metoprolol 25 mg e citalopram 40 mg) e três comprimidos sem ranhura (sinvastatina 80 mg, succinato de metoprolol 200 mg e lisinopril 40 mg). Foi utilizado um dispositivo de fracionamento. O número de metades que não cumpria a especificação de uniformidade de teor de substância ativa foi sensivelmente igual para os comprimidos com ranhura e sem ranhura; no entanto, parece haver maior variação do teor de fármaco para os comprimidos sem ranhura. Assim, os autores concluíram que a variação do teor de substância ativa pode ser primariamente atribuída às variações de peso que ocorrem aquando do fracionamento por perdas de fragmentos ou redução a pó. 11,1% dos meios comprimidos de medicamentos marcados não foram aprovados no teste de uniformidade de peso, em comparação com 14,4% dos meios comprimidos de medicamentos sem linha de marcação. (41)(63)(69)

No seu estudo, Hill *et al.*, ainda afirmam que a menos que seja realizada por um dispositivo, o fracionamento de comprimidos, resultará em variações significativas no peso dos comprimidos, sendo que, “doses diárias iguais serão determinadas pela capacidade dos utentes de fracionar os comprimidos ao centro”. Alertam que pode ocorrer variação na dose de meio comprimido com varfarina, metoprolol e lisinopril. (40)(41)

Zaid *et al.* (2011) fracionaram comprimidos de enalapril 20mg 9 dos 30 comprimidos ficaram fora do intervalo de peso de 85 a 115% e 6 comprimidos fora do intervalo de 75 a 125%. Isso foi atribuído ao menor nível de dureza e à marcação inadequada. A forma do produto foi relatada como redonda, o que pode ter reduzido ainda mais a facilidade de fracionamento. Este estudo, sugere que o fracionamento de comprimidos, independentemente dos detalhes dos comprimidos, tal como a marcação, resulta em irregularidades significativas de dosagem, que podem ser clinicamente intoleráveis para utentes que dividem esses comprimidos regularmente. Este resultado foi obtido em relação aos pesos das metades resultantes, de acordo com o descrito na Ph. Eur. (26)

Num estudo de Dosti *et al.* (2016) foram estudadas 3 marcas de enalapril 20mg, verificou-se que pesos individuais do comprimido estavam entre 85% e 115% dos respetivos pesos médios. Os meios comprimidos marcados de ambos os lados passaram no teste de uniformidade de peso, nenhum estava fora da faixa de 85% a 115% e um RSD (Desvio Padrão Relativo) menor que 10%. Os meios comprimidos marcados só de um lado ou não marcados falharam no teste de uniformidade de peso; as metades estavam fora dos 75% -125% e tinham um RSD acima de 10%. (69)

No estudo de Tahaine *et al.* (2012) os meios comprimidos de digoxina e de prednisolona, com ranhura representando 8% da espessura dos comprimidos, foram reprovados no teste de uniformidade de peso e apresentaram grande magnitude de dispersão de peso, embora a presença de linhas de marcação possa ajudar a melhorar a precisão do fracionamento. (63)

No estudo de Pouplin *et al.* (2014) os resultados obtidos em comprimidos inteiros, em relação à variação de peso, foram desprezíveis. Em metades do comprimido, a pequena variabilidade do peso foi atribuída à linha de marcação em todos os comprimidos, o que permitiu fracionar o comprimido em duas metades iguais. (70)

No estudo de Teixeira *et al.* (2017) mostrou-se que comprimidos marcados apresentam menor variação de peso ($8,6\% \pm 0,4$, $p = 0,000$) do que os não marcados ($12,6\% \pm 0,7$), o que está de acordo com a informação obtida noutros estudos, Tahaine *et al.*, Ferreira *et al.*, Hill *et al.*, Van der Steen *et al.*. (5)(34)(39)(57)(63)

1.2 Características do utente

O fracionamento de comprimidos pode ser difícil para certos utentes e, portanto os utentes devem ser avaliados quanto a barreiras físicas, como comprometimento visual e cognitivo, antes do fracionamento de comprimidos ser implementado. (23)(39)

Podem ocorrer diversos eventos que ponham em risco o regime terapêutico e o utente deve estar ciente dos cuidados a ter, devem ser estabelecidos critérios para a triagem de utentes antes da prescrição para garantir que os utentes compreendem o que lhes é pedido, e possuem capacidade e motivação para fracionar os comprimidos, e não haver confusão quanto ao regime terapêutico. (7)(23)

Os utentes devem ser instruídos sobre os riscos de segurança a serem considerados ao fracionar os comprimidos. Estes riscos encontram-se sumariados na Figura 6, a sublinhado indicam-se os factores relacionados com o medicamento. (16)



Figura 6 - Risco do utente associados ao fracionamento de comprimidos. Adaptado de (15).

Utentes com problemas complexos de destreza, podem ter dificuldade em fracionar os comprimidos manualmente, com o uso de um cortador de comprimidos ou com o uso de outros objetos não convencionais usados para fracionar os comprimidos, especialmente para comprimidos que não possuem uma linha de marcação, e que não têm boas propriedades físicas. Em alguns casos, os comprimidos são fracionados de forma desigual, o que pode apresentar alguns problemas de conformidade. (51)(71)

Em caso de dúvida sobre a adequação de um comprimido para fracionar, os utentes devem seguir as informações de prescrição do medicamento, disponíveis no folheto informativo do medicamento ou pedir ajuda a um profissional de saúde para o acesso a sites de saúde do consumidor, como o DailyMed da National Library of Medicine ou o Drugs.com. (46)

O fracionamento do comprimido não é padronizado; os resultados variam dependendo das características do comprimido e da acuidade visual, força, destreza e capacidade cognitiva do utente e do método de fracionamento utilizado. (38)(54)

Se a geometria dos comprimidos é conhecida (forma, linha de marcação e revestimento), pode ser tomada uma decisão mais específica para escolher o melhor método de fracionamento, (Figura 7). Na figura está indicado um cortador de comprimidos tipo 1, que se trata de um dispositivo de fracionamento original e um outro de tipo 2, um cortador de comprimidos modificado com base num modelo mecânico auto-desenvolvido, ambos estão representados na Figura 11, (página 36). (24)

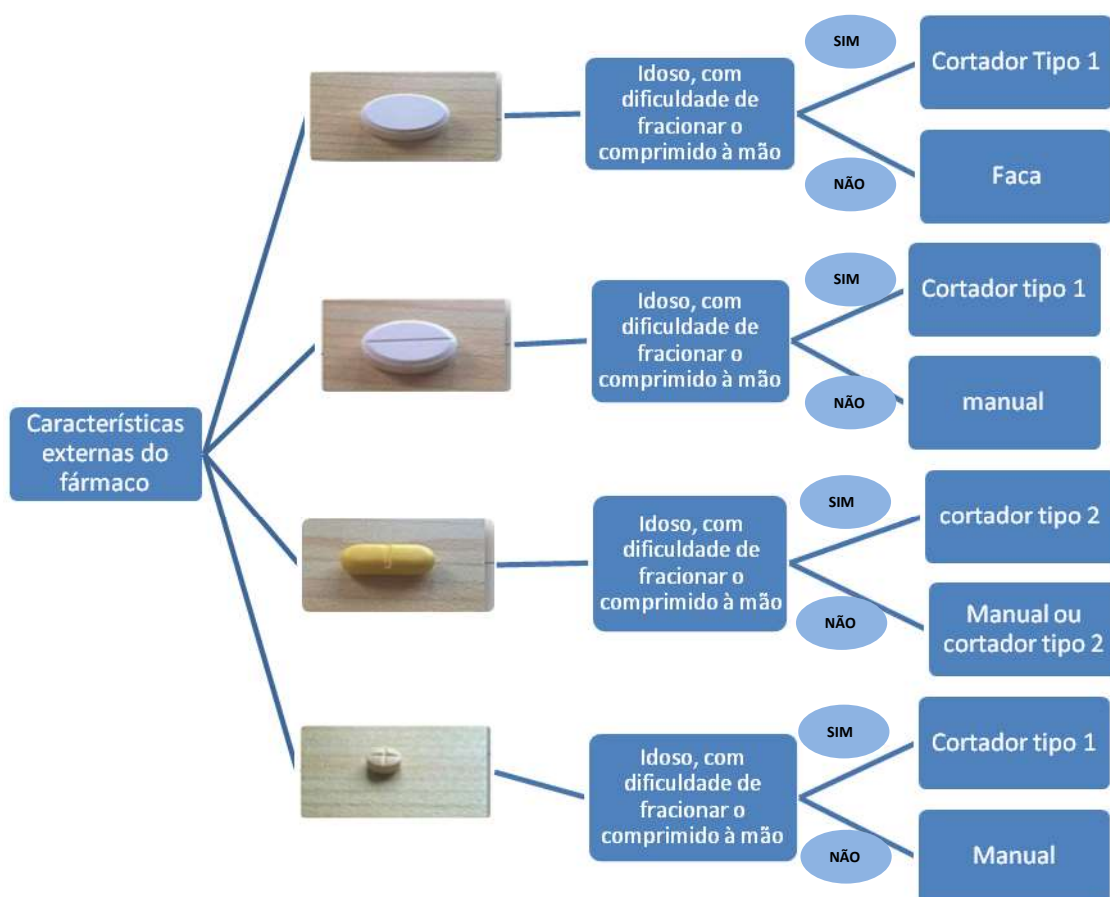


Figura 7 - Esquema de tomada de decisão para seleção de métodos de fracionamento de comprimido. Adaptado de (24).

No estudo de Ekedahl *et al.* (2013), foram inquiridas 436 pessoas, dessas, 424 estavam encarregues da sua medicação e 12 auxiliavam os utentes no manuseio dos medicamentos; 255 utentes (58,5%) relataram que fracionaram os comprimidos sem ferramentas e 162 utentes (37,2%) usaram material de corte. (28)

Apenas 7 (12,2%) utentes relataram ter recebido instruções sobre como fracionar os comprimidos, 20 foram informados de que existe um cortador de comprimidos e 21 que os comprimidos tinham linha de marcação. (28)

Mais de metade dos utentes, 229 (52,5%), preferiam não fracionar os comprimidos; pretendendo uma dosagem do comprimido adequada à dose prescrita ou preferiam tomar vários comprimidos de uma dosagem menor, enquanto 57 (13,1%) optavam por fracionar os comprimidos a tomar mais comprimidos com uma dosagem menor. Uma parte significativa dos utentes teve problemas para fracionar os comprimidos. (28)

Notenboom *et al.* (2016), estudaram o fracionamento de 12 comprimidos por 36 adultos jovens e 36 adultos mais velhos, através de três técnicas comuns para fracionar os comprimidos à mão: usando os dedos com o uso de unhas, usando os dedos sem o uso de unhas e empurrando o comprimido para baixo com um dedo numa superfície sólida, (Figura 8). (38)

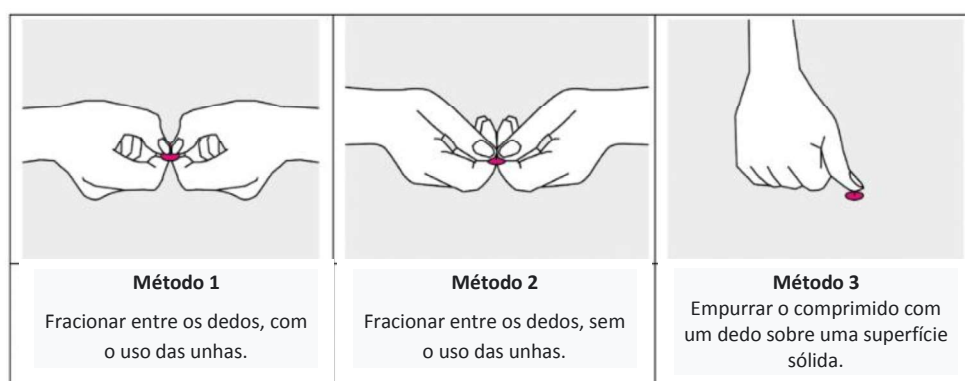


Figura 8 - Métodos usados no estudo para fracionar comprimidos marcados, com a mão.
Adaptado de (38).

Este estudo investigou a relação entre a idade e a capacidade de fracionar comprimidos marcados à mão, bem como entre a idade e a precisão. Concluíram que os adultos mais velhos têm mais dificuldade em quebrar os comprimidos que os adultos jovens. (38)

2. Métodos de fracionamento

Existem três métodos mais utilizados no fracionamento (Figura 9):

- Manualmente
- Com um objeto de corte
- Com dispositivos de fracionamento. (24)



Figura 9 - Dispositivos de fracionamento de comprimidos: cortadores de comprimidos e faca de cozinha.

Adaptado de (34) e (72).

As técnicas de fracionamento dos comprimidos variam da força exercida na quebra manual e do uso de dispositivos cortadores projetados para auxiliar no fracionamento. Atualmente, os cortadores de comprimidos não são considerados um dispositivo médico. Isso faz com que a sua fabricação não cumpra regulamentação específica. (24)(31)(73)(74)

Em teoria, um cortador de comprimidos ajuda a centralizar o comprimido e permitir o fracionamento no local mais apropriado. Embora um cortador de comprimidos adequado possa parecer o método mais prático, alguns fatores do comprimido podem influenciar a sua utilização. (24)(44)(63)(75)

Em geral, os comprimidos com forma oblonga e marcados em ambos os lados tiveram um desempenho melhor. Esta combinação de características parece fornecer um comprimido ideal para um fracionamento preciso. Devido ao design do cortador de comprimidos, os comprimidos ovais devem ser colocados no cortador de modo que a lâmina corte o comprimido ao longo da linha de marcação. Esta precaução não se aplica aos comprimidos redondos. (13)(54)(57)(69)(75)

Segundo Habib *et al* (2014), e Verrue *et al.* (2011) obtêm-se melhor desempenho usando um cortador de comprimidos do que uma faca. Outros estudos não encontraram diferença entre a quebra manual e a utilização de um cortador de comprimidos. (34)(42)(50)(72)

O Instituto Nacional Holandês de Saúde Pública e Meio Ambiente concluiu que o desempenho de linhas das marcas de fracionamento devem ser definidos pelos três seguintes atributos de qualidade: precisão de subdivisão (ou seja, uniformidade da massa dos comprimidos subdivididos), facilidade de quebra e perda de massa resultante da subdivisão. (75)

Além disso, as doses reais de comprimidos fracionados à mão podem divergir em mais de 20%, alterando a quantidade de medicamento consumido. (21)

A eficácia do fracionamento do comprimido depende das propriedades do comprimido:

- Dureza
- Espessura

- Friabilidade (51)

Num estudo de Teixeira *et al.* (2017), foram utilizados comprimidos de atenolol 50 mg, captopril 25 mg, hidroclorotiazida 25 mg, losartan 50 mg e sertralina 50 mg. Os comprimidos em estudo foram fracionados usando um cortador de comprimidos e uma faca de cozinha. (34)

Os diferentes produtos foram submetidos à análise de imagens, seguida de testes mecânicos e físicos para avaliar o impacto do fracionamento no peso, dureza, friabilidade e desintegração. As comparações foram construídas com base no método de fracionamento de comprimidos com e sem linha de marcação, forma redonda e oblonga e comprimidos sem revestimento e revestidos. Também foi realizada uma análise qualitativa dos diluentes dos comprimidos, amido, lactose monoidratada, presença e ausência de celulose microcristalina (MCC) e fosfato dibásico desidratado (DPD). Em relação à dureza, como esperado, a presença de materiais com comportamento plástico (MCC e lactose) apresentaram melhores desempenhos. A MCC e a lactose apresentam predominantemente deformação plástica, enquanto o amido e o DPD mostram fragmentação e elasticidade. (34)

Observou-se uma redução na dureza dos comprimidos fracionados (aproximadamente 50%) em comparação aos comprimidos inteiros, o que pode ser influenciado pelo tamanho e formato dos comprimidos. O fracionamento do comprimido enfraquece a sua estrutura, gerando cantos afiados que são facilmente corroídos pelo atrito mecânico durante o teste de desintegração. A desintegração das metades dos comprimidos foi de aproximadamente 20% mais rápido em relação aos comprimidos inteiros, isso pode ser explicado pela distribuição irregular de lubrificantes nos comprimidos. (34)(76)

As metades dos comprimidos eram 0,7% mais friáveis que os comprimidos inteiros, o que é consistente com um estudo anterior de Shah *et al.* (2010), sobre o fracionamento de comprimidos de um medicamento de índice terapêutico estreito. (14)(25)(34)

No mesmo estudo houve testes de friabilidade e de perda de peso; vários medicamentos permaneceram fora do limite de friabilidade aceito pela farmacopeia americana (1,0% após o fracionamento), como é possível constatar nos dados apresentados na Tabela 4. Com base na dificuldade de manter os limites da farmacopeia, a FDA recomendou a extensão do limite de friabilidade para 3% dos comprimidos após fracionamento, no entanto, não há evidências científicas para apoiar a segurança de alterar o limite aceitável para este ensaio. (34)(36)

Tabela 4 - Limite de friabilidade após fracionamento. Adaptado de (34).

Medicamento	Características						Friabilidade	Perda de Peso
	de marca	genérico	Com linha marcação	Sem linha marcação	Faca	Cortador de comprimidos		
Hidroclorotiazida	x		x		x		3,1%	
Hidroclorotiazida		x		x	x	x	1,6%	19,1%
Captopril		x	x		x		2,3%	
Captopril	x		x		x		2,3%	
Captopril	x		x			x	1,0%	
Sertralina		x		x	x		1,6%	38,9%

A redução da resistência mecânica do comprimido após fracionamento, observada pela diminuição da dureza e pelo aumento da friabilidade, é provavelmente a principal causa da variação da perda de peso. Como era de se esperar, houve forte correlação positiva entre a perda de peso e a variação de friabilidade. (5)(34)

A perda de peso relacionada à fragmentação do comprimido e a desagregação causada pelo fracionamento foi inferior a 2%. Esses dados parecem ser compatíveis com outros estudos de Elliott *et al.* (2014), Hill *et al.* (2009) e Helmy *et al.* (2015), que encontraram valores de perda média de peso variando de 0,2 a 3,8%. (18)(34)(41)(50)

Estudos de Tahaine *et al.* (2012); e Hill *et al.* (2009) descreveram variações superiores a 10% no peso esperado de comprimidos fracionados pela metade numa porção de medicamentos testados, variando de 16 a 41%. A análise de imagens quantificou variações na superfície dos comprimidos fracionados e relacionou-os à variação de peso, Figura 10. Como esperado, houve correlação estatística entre esses parâmetros. (34)(41)(63)

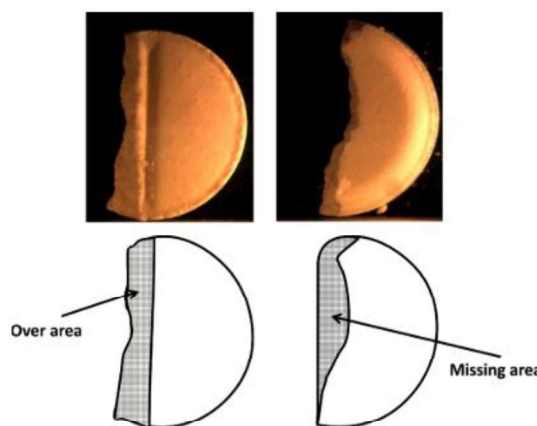


Figura 10 - Análise de imagem da área teórica esperada e da área encontrada nos comprimidos subdivididos. Adaptado de (34)

A literatura mostra conclusões contraditórias sobre o assunto. Alguns estudos indicam melhor desempenho ao usar um cortador de comprimidos do que uma faca. (34)(72)(77)

Comparando o fracionamento manual com o uso do cortador de comprimidos, Habib *et al.* (2014) teve como resultado até 21,3% de variação de conteúdo entre as duas metades (em relação ao conteúdo total), através de fracionamento manual; com o uso do cortador de comprimidos obteve uma variação máxima de apenas 7,13%. (72)

Com maior precisão e exatidão, os dispositivos de fracionamento de comprimidos geralmente fornecem mais consistência em doses de meio comprimido. Embora o fracionamento de comprimidos à mão produza frações com menos desintegração, mostram menos uniformidade do que os comprimidos fracionados usando facas e lâminas de barbear. (50)

Os resultados do estudo de fracionamento de Aspirina® mostrou que a quebra manual é o método mais favorável para fracionar os comprimidos. Resulta na menor variação de peso e proporciona a menor perda de massa em comparação com o corte com uma faca ou com um dispositivo de fracionamento de comprimidos, está alinhado com o estudo de van Riet-Nales *et al.*, (2014), que teve como objetivo avaliar a exatidão, a precisão e a sustentabilidade dos cortadores de comprimidos disponíveis no mercado e da faca de cozinha como alternativa ao fracionamento manual de comprimidos de paracetamol. Mostrou que a quebra manual apresenta resultados superiores no fracionamento do comprimido do que o cortador de comprimidos. Obteve-se que a precisão para comprimidos fracionados à mão variou entre 2,4% e 4,7%. A precisão dos comprimidos fracionados por um dispositivo foi de 29,6%. (39)(73)

Um estudo de Teixeira *et al.* (2016), sobre aspetos que influenciam a precisão do fracionamento de comprimidos mostrou que a quebra manual apresentou resultados superiores

no fracionamento em relação ao cortador de comprimidos. Além disso, os autores apontaram que o processo de fracionamento é altamente influenciado pelo tipo de cortador utilizado. Este estudo mostrou que os cortadores de comprimidos e uma faca de cozinha podem não fracionar com precisão os comprimidos, o que é consistente com os de outros autores, Freeman *et al.* (2012); Shah *et al.* (2010); Tahaineh e Gharaibeh (2012). (25)(34)(40)(63)

No geral, a exatidão e a precisão de três tipos de cortadores de comprimidos das seguintes marcas (Fit & Healthy, Lifetime, PillAid) foram menos favoráveis do que a faca de cozinha. (39)

De acordo com a conclusão da revisão de Freeman *et al.* (2012), os cortadores de comprimidos não podem subdividir os comprimidos em doses iguais e a precisão do fracionamento dos comprimidos pode depender do tipo de cortador usado, do comprimido ou do operador, esta temática precisa de uma análise mais aprofundada. (40)

Verrue *et al.* (2010), descobriu que um dispositivo de fracionamento de comprimidos de marca Pilomat conseguiu fracionar uma variedade de comprimidos com mais precisão do que o fracionamento manual (para comprimidos marcados), cortar com uma tesoura (para comprimidos sem marcação) ou usar uma faca de cozinha. (42)

Root *et al.* (2011), no seu estudo de revisão cita um estudo com comprimidos de ciclobenzaprina em que os comprimidos de ciclobenzaprina 10 mg não marcados foram fracionados usando uma faca de cozinha e um cortador de comprimidos, verificou-se que a variação no peso era menor com o cortador de comprimidos do que com a faca de cozinha; o menor dos dois pedaços de comprimidos continha apenas 2,49 mg de ciclobenzaprina quando os comprimidos foram fracionados com uma faca de cozinha. (49)

No estudo de Jacques *et al.* (2019), os comprimidos fracionados à mão apresentaram a pior uniformidade e exibiram uma variação de peso mais ampla em comparação com os que foram fracionados usando uma faca ou um cortador de comprimidos. Quando as facas foram usadas para fracionar os comprimidos, observou-se uma variação significativa dentro da uniformidade do conteúdo de meio comprimido. Quando os cortadores de comprimidos foram usados, os comprimidos resultantes da metade revelaram uma tendência mais uniforme. (51)

Somogyi *et al.*, 2017 concluiu que o método mais preciso é fracionar com uma faca de cozinha; o segundo melhor é o uso de dispositivo de fracionamento, porque os dois meios comprimidos são mais semelhantes entre si com estas técnicas. Foi utilizado um cortador de comprimidos tipo 1, um dispositivo de fracionamento original e um outro de tipo 2, cortador de comprimidos modificado com base num modelo mecânico auto-desenvolvido, (Figura 11) cujo

objetivo principal da conversão mecânica era reduzir o deslocamento ou deslizamento dos comprimidos no cortador ao fechar a lâmina. (24)

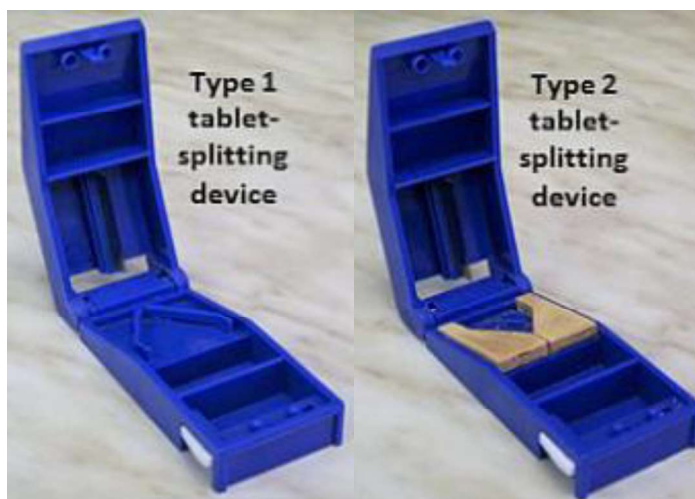


Figura 11 - Dois tipos de cortadores de comprimidos. Adaptado de (24).

Os resultados mostraram que o dispositivo de fracionamento do tipo 1 é melhor em termos de perda de peso e precisão do que o cortador modificado para comprimidos grandes. Quando o comprimido é revestido e, portanto, difícil de fracionar com uma faca de cozinha ou manualmente, o cortador tipo 2 (modificado) foi melhor em termos de perda de peso e precisão do que o dispositivo original. (24)

Com base nos resultados deste estudo, os dispositivos de fracionamento não são recomendados, principalmente devido à perda de peso ou precisão. Esta conclusão é semelhante aos resultados de outros estudos internacionais de Van Riet-Nales *et al.*, 2014; Habib *et al.*, 2014. (24)(39)(72)

3. Riscos associados ao fracionamento

Alterar a maneira como uma forma de dosagem é apresentada pode alterar as suas características de absorção, resultar em instabilidade do medicamento, produzir efeitos irritantes locais, causar falha no acesso ao local da ação e resultar numa preparação com um sabor desagradável, pode aumentar o risco de efeitos colaterais e comprometer a eficácia. (63)(49)(52)

Foram relatados problemas de alta variabilidade de dose e estabilidade no fracionamento de comprimidos. (34)(39)(62)

Na Figura 12 apresentam-se algumas características a considerar no processo de fracionamento de comprimidos, em relação às características do produto. (23)

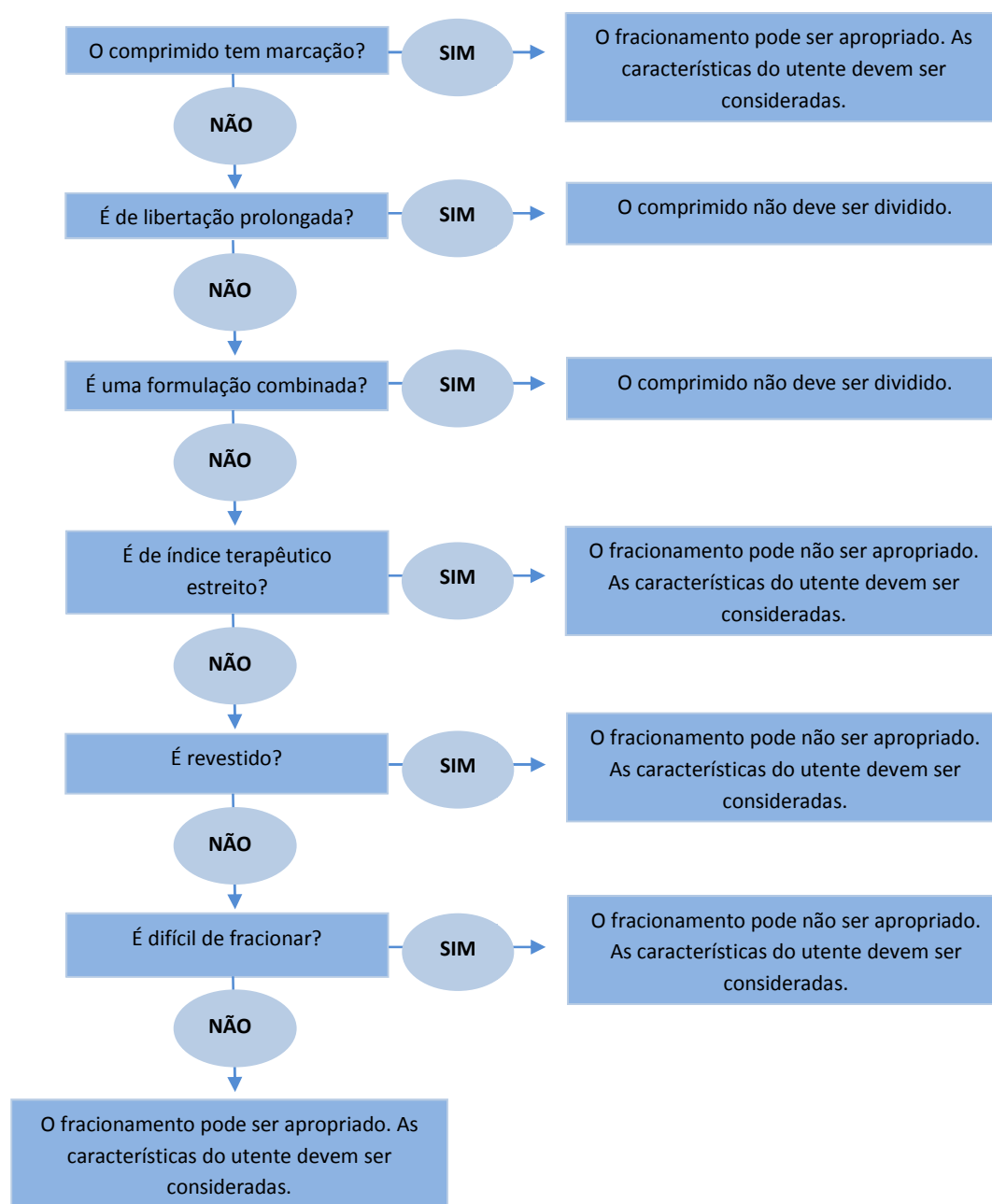


Figura 12 - Características do comprimido a serem consideradas para o fracionamento. Adaptado de (23)

Considerando que o fracionamento oferece maior flexibilidade para ajustar a dose, bem como alguns benefícios financeiros, existem também desvantagens associadas, comprimidos com propriedades físicas inadequadas, baixa dureza e alta friabilidade podem desmoronar. Isso pode comprometer a dose desejada e pode levar à fragmentação e desperdício do produto. A Figura 13 fornece um exemplo de deterioração durante o fracionamento. (30)(51)(53)(71)



Figura 13 - Partes desiguais e desintegradas do comprimido após fracionamento. Retirado de (30).

O estudo de Ferreira *et al.* (2011) centrou-se em quatro amostras de comprimidos de furosemda 40mg de diferentes fornecedores, avaliou dureza, friabilidade e perda de massa associada ao fracionamento. A Tabela 5 apresenta a perda de massa (mg) dos comprimidos submetidos ao processo de fracionamento em metades e o respetivo desvio padrão relativo (DPR %). A perda de massa foi calculada a partir da soma das massas das metades em comparação com a massa do comprimido original. (5)

Tabela 5 - Valores de peso médio (PM), desvio padrão relativo (DPR) e perda de massa (%) dos comprimidos íntegros e após fracionamento. Adaptado de (5).

Peso Médio (mg) ± Desvio Padrão Relativo (%) Amostra				
Amostra	Comprimidos Íntegros	Comprimidos Fracionados Metade		
		Metade 1	Metade 2	Perda de Massa (%)
am1	206,1±0,83	98,56±14,2	99,78±12,48	3,7
am2	199,8±0,8	94,9±15,4	87,46±16,4	8,7
am3	142,7±1,26	68,11±12,4	71,98±10,9	1,8
am4	150,3±0,96	76,64±11,8	71,83±12,4	0,88

Verificaram-se perdas de massa muito elevadas, chegando a mais de 35% num dos comprimidos da amostra 2 que, após o fracionamento, havia produzido uma grande quantidade de pequenos fragmentos. A perda de massa não parece ter correlação com a dureza do comprimido, mas sim uma certa relação proporcional com a sua friabilidade, ou seja, comprimidos mais friáveis teriam uma perda de massa maior no processo de fracionamento. (5)

Por outro lado, considerando as especificações oficiais para formas farmacêuticas sólidas, o procedimento de fracionamento produz resultados insatisfatórios. A Associação Nacional de

Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), uma associação Brasileira estudou os efeitos do fracionamento de comprimidos, especificamente de furosemida 40 mg e espironolactona 25 mg. Os autores encontraram uma acentuada variação de massa e resultados de uniformidade de conteúdo fora das especificações oficiais nos comprimidos fracionados, tendo sugerido que o procedimento de fracionamento seja evitado e que, quando o objetivo é a simples obtenção de dosagens menores, que estas sejam produzidas através de formas magistrais. Os resultados deste trabalho indicam claramente que o procedimento de fracionamento de comprimidos é desaconselhável, uma vez que o teor do fármaco é significativamente alterado e a uniformidade das doses individuais apresenta uma irregularidade que levaria ao comprometimento dos níveis plasmáticos e, por consequência, da terapia medicamentosa. (5)

Melhores resultados foram relatados, no estudo de Hill *et al.* utilizando 12 medicamentos com e sem revestimento, com linha de marcação e sem linha de marcação, fracionados com o uso de cortador das seguintes marcas (Locking Tablet Cutter, Apothecary Products, Inc), pois os valores de desvio padrão relativo obtidos foram menores, variando entre 0,45 e 8,13% com perdas de massa entre 0,04 e 1,14%. (41)

Geralmente, é aceite que comprimidos marcados podem ser fracionados uniformemente, resultando em 2 frações contendo metade da dose total do comprimido, a perda de algumas moléculas do fármaco ativo não é clinicamente significativa. No entanto, mesmo quando os comprimidos são fracionados por pessoas especializadas, encontra-se desvios de peso significativos em quase 10% dos meios comprimidos. (62)

Não se sabe se a variação de peso se correlaciona com o princípio ativo em cada metade do comprimido, ou mais importante, se essa variação comprometerá os resultados clínicos ou a segurança. Em alguns casos, pode não haver outra maneira de satisfazer a dose prescrita do que o fracionamento do comprimido. De qualquer forma, o objetivo é que o utente receba a dose necessária no decorrer da terapia crónica, porque eventualmente consome todas as metades dos comprimidos conforme prescrito, meio comprimido de cada vez. (62)

Presumivelmente, confia-se na farmacocinética e na farmacodinâmica ao selecionar oportunidades de fracionamento de comprimidos. É esperada alguma variação, e os padrões de bio equivalência da FDA permite uma variação de 20%. (62)(78)

4. Fracionamento e adesão terapêutica

Existem dados sobre o impacto do fracionamento de comprimidos e adesão à terapêutica: alguns estudos indicam que o fracionamento do comprimido aumenta a não adesão, bem como os erros de medicação, e outros afirmam não ter impacto na adesão ou no resultado clínico. Uma diminuição no uso de comprimidos fracionados resultaria num aumento da adesão à terapêutica pelos utentes e uma diminuição nas mudanças no efeito clínico e nas reações adversas a medicamentos devido a diferenças farmacocinéticas imprevisíveis nas preparações. (13)(35)(52)

Um estudo de Ekedahl (2013), na Suécia onde foram feitos inquéritos durante o mês de Fevereiro de 2010, detetou que a prevalência de prescrições com comprimidos que devem ser fracionados tem sido de 10% a 35% e a prevalência de utentes idosos com pelo menos uma prescrição que exige fracionamento dos comprimidos varia de 35 a 67%. No entanto, para 45-80% das prescrições com fracionamento de comprimidos, há alternativas disponíveis.(28)(35)

Os incentivos atuais para otimizar a farmacoterapia na população geriátrica incluem reduzir a prescrição inadequada e melhorar a adesão à medicação. (38)

Um estudo de revisão de Gillicuddy *et al.* (2017) demonstrou que entre 24,1% e 31,0% de todos os comprimidos prescritos para utentes adultos nos cuidados primários são fracionados antes da administração, com dados de cuidados continuados indicando que 35,4% dos adultos mais velhos recebem pelo menos um medicamento fracionado. (79)

Os resultados sugerem um suporte de decisão computadorizado com sinalização automática para dosagens em que os comprimidos devem ser fracionados quando não há uma dosagem adequada para a dose individual prescrita e para comprimidos não aprovados ou adequados para fracionar, o que poderia diminuir a frequência de prescrição de comprimidos fracionados. (28)(80)

A evidência proveniente de países com um sistema de saúde que se aproxima do português sugere que alguns utentes poderão ter problemas com o fracionamento de comprimidos, mesmo que estes possuam ranhura. São necessários mais estudos para avaliar o impacto desta prática na adesão à terapêutica. A literatura alerta também para a possibilidade de erros de medicação. (15)

Poucos estudos avaliaram os efeitos do fracionamento de comprimidos nos resultados clínicos. (23)(41)

Um dos estudos consistiu em 29 utentes a tomar lisinopril; este foi um estudo cruzado randomizado. Os dois grupos de utentes tomaram comprimidos inteiros de lisinopril por duas semanas e fracionaram os comprimidos por mais duas semanas. Não houve grande diferença na tensão arterial entre os utentes que tomaram comprimidos inteiros e aqueles que tomaram comprimidos fracionados. (63)

Dois estudos clínicos descreveram os efeitos do fracionamento de comprimidos em utentes a tomar estatinas. Um estudo retrospectivo com base em registos clínicos avaliou os efeitos do fracionamento de comprimidos de sinvastatina e atorvastatina numa amostra de 109 utentes que iniciaram esta prática. Foram incluídos utentes com dose equivalente em miligramas, pelo menos nas 6-8 semanas antes e depois de começar a fracionar o comprimido. Os autores obtiveram os valores de colesterol total e LDL antes e depois do fracionamento dos comprimidos; não foram detetadas alterações significativas nos valores de colesterol total ou LDL. Na realidade, houve uma redução estatisticamente significativa nos valores de LDL e colesterol total depois do fracionamento e não houve alterações nos níveis de HDL e triglicéridos. O significado clínico e os motivos das alterações no LDL e HDL são incertos. (15) O outro estudo retrospectivo teve como objetivo determinar o efeito do fracionamento de estatinas (atorvastatina, lovastatina e sinvastatina) nos resultados laboratoriais de 512 utentes. Os valores de colesterol obtidos após o uso de uma dose estável de comprimidos inteiros durante 12 ou mais semanas foram comparados com os obtidos de 6 a 52 semanas após o início do fracionamento dos comprimidos. O estudo reportou resultados positivos em termos de satisfação dos utentes e adesão à terapêutica. Não foram encontradas alterações significativas nos valores de colesterol total ou triglicéridos. (15)

Foi analisado o impacto do fracionamento de comprimidos usados para controlar o colesterol, sendo também avaliada a adesão do utente com o fracionamento de medicamentos. A maioria dos utentes respondeu positivamente à ideia de fracionamento dos comprimidos, os que se diziam insatisfeitos era devido às instruções inadequadas e não terem cortador de comprimidos. No estudo de fracionamento de comprimidos de estatinas, a maioria dos utentes estava satisfeita. Notavelmente, 74% concordaram que fracionar os comprimidos não era muito demorado ou incómodo, mas 46% consideraram mais fácil tomar medicamentos quando não necessitavam de os fracionar. (22)

As opiniões dos utentes sobre o fracionamento de comprimidos de lisinopril foi examinada através de um inquérito, 89% dos inquiridos relataram que estariam dispostos a fracionar os comprimidos se houvesse uma economia de custos para o utente e 97% estariam dispostos se houvesse redução de custos para o sistema de saúde, 42% relataram que a prática de fracionar era incómoda. Portanto, o benefício monetário parece compensar os inconvenientes com o fracionamento de comprimidos. (22)

Num estudo de Mosen *et al.* (2009) com o propósito de investigar se o fracionamento de comprimidos seria uma forma eficaz de controlar o custo, o gasto total com sertralina foi menor,

significando que o custo diminuiu com o fracionamento dos comprimidos, mas isso foi estatisticamente insignificante. (23)

Uma revisão de Freeman *et al.* (2012) constatou que o uso de comprimidos fracionados não pareceu afetar os resultados clínicos de utentes com hipertensão, hiperlipidemia ou distúrbios psiquiátricos e que o fracionamento de comprimidos não diminui a adesão do utente. (22)

Dois estudos sobre o fracionamento de comprimidos para a hipercolesterolemia avaliaram a adesão do utente com o fracionamento de comprimidos. Duncan *et al.* enviou inquéritos de satisfação ao utente para determinar opiniões sobre o fracionamento de comprimidos. O tipo de insatisfação mais comum foi por não terem um cortador de comprimidos e não serem fornecidas instruções de uso. (22)

Aproximadamente 1% dos utentes relataram que perderam menos doses de medicamentos fracionados em comparação com os comprimidos inteiros. Curiosamente, 9% dos utentes do estudo haviam tomado um comprimido inteiro por engano pelo menos três vezes ou mais por mês antes da inclusão no estudo. (22)

Na segunda fase do estudo, foram enviados questionários para avaliar a adesão e a satisfação com o fracionamento de comprimidos em que se concluiu: 84% dos utentes consideraram que o cortador de comprimidos não era difícil de usar, 74% consideraram que o uso do cortador de comprimidos não consumia muito tempo, mas 46% relataram que era mais fácil tomar os comprimidos inteiros do que os comprimidos fracionados. (22)

Ao avaliar a adesão dos utentes, apenas 7% consideraram que o fracionamento dos comprimidos afetou a motivação para tomar os medicamentos. (22)

Estudos avaliaram a relação entre a idade e a capacidade de fracionar comprimidos com linha de marcação manualmente, bem como entre a idade e a precisão dos mesmos, demonstram que os adultos mais velhos têm mais dificuldade em fracionar comprimidos do que os adultos jovens. Em média, os idosos fracionaram 38,1% dos comprimidos, dos quais 71,0% foram fracionados com precisão. Os jovens adultos fracionaram 78,2% dos comprimidos, dos quais 77,4% foram fracionados com precisão. (38)

Um estudo que se centrou em questões relacionadas à população geriátrica revelou que mais de 3/4 dessa população foram incapazes de fracionar com êxito os comprimidos. Nesses casos, os desafios eram garantir que os comprimidos fossem fracionados igualmente antes da administração. (51)

Num estudo de Marquise *et al.* (2013) realizado em farmácias comunitárias na Suíça com adultos polimedicados, 12% dos utentes afirmaram ter dificuldades para engolir os comprimidos,

sendo que 23% deles não aderiam intencionalmente à farmacoterapia devido a essa dificuldade. (14)

Outra pesquisa, realizada na Austrália, em 2002 mostrou que, dos medicamentos utilizados em unidades de cuidados de idosos, 34% tinham a forma farmacêutica original alterada antes da administração. (14)

Um estudo realizado na Alemanha constatou que cerca de 25% dos comprimidos são fracionados, mesmo os que não têm linha de marcação ou que não podem ser submetidos ao processo. (33)(58)

Um estudo prospectivo de intervenção realizado na Alemanha implementou um sistema de prescrição eletrônica que forneceu as informações sobre a divisibilidade para formas farmacêuticas orais sólidas. No final do estudo, houve uma redução significativa no fracionamento inadequado. (57)(80)

5. Estabilidade do medicamento fracionado

Estabilidade pode ser definida como a capacidade que um produto tem, dentro dos limites especificados e durante o período de armazenamento e uso, de manter as mesmas propriedades e características que possuía no momento de sua fabricação. (81)(82)

O prazo de validade, que é o prazo final pelo qual o medicamento deve ser utilizado, baseia-se em testes de estabilidade e depende das condições de armazenamento e transporte, pode ser alterado se as condições mencionadas no folheto informativo não forem respeitadas. (29)

Há uma escassez de dados que avaliam o impacto do fracionamento de comprimidos na composição química ou estabilidade do comprimido. O que contrasta com os riscos associados a este procedimento, que muitas vezes estão subestimados e podem trazer graves consequências à saúde dos utilizadores. (83)(84)

Quando se divide um comprimido depreende-se que este seja para utilização imediata, mas muitas vezes tal não se verifica, então, este comprimido deverá manter-se estável até à sua próxima utilização, isso depende muito da forma como for armazenado. A maneira mais indicada para armazenar a fração não utilizada do comprimido é guardá-la na própria embalagem para uso posterior, de forma a minimizar a sua exposição. (14)(29)(85)

Segundo o Manual de Farmácia Hospitalar, a quantidade de medicamentos a reembalar deverá ser inferior ao consumo de 6 meses, e que o prazo de validade do medicamento reembalado tem de ter em conta o prazo de validade inicial desse medicamento. (86)

Portanto, para a atribuição dum prazo de utilização, deve ter-se em conta: as características físico-químicas das substâncias ativas a utilizar e as suas cinéticas de degradação; a compatibilidade entre as substâncias ativas e destes com os excipientes e veículo; as condições de armazenamento; o tempo de duração da terapêutica; literatura publicada sobre a formulação a preparar. (82)(85)

O prazo de utilização é uma estimativa do intervalo de tempo, em que é expectável que o medicamento manipulado mantenha a sua pureza e potência, com base num conjunto de normas gerais, referências literárias ou estudos de estabilidade em tempo real, usando-se o medicamento manipulado em questão. Os medicamentos manipulados não devem ser usados após este período, uma vez que não se pode garantir a qualidade, eficácia e segurança do medicamento, podendo colocar em risco a saúde do utente. O prazo de validade é usado para produtos farmacêuticos comercializados pela indústria farmacêutica. (85)

Quando não existem dados sobre a estabilidade de um determinado medicamento, o Formulário Galénico Português recomenda os seguintes prazos de utilização para os medicamentos manipulados não estéreis, conservados em embalagens bem fechadas, ao abrigo da luz e à temperatura ambiente, exceto se houver indicação em contrário:

- Preparações líquidas não aquosas e preparações sólidas - Se a origem da substância ativa for um produto industrializado, o prazo de utilização do medicamento manipulado será igual a 25% do tempo que resta para expirar o prazo de validade do produto industrializado. Caso o período de utilização calculado seja superior a 6 meses, dever-se-á adotar um período de utilização de 6 meses. (87)

De acordo com a USP 35 são reconhecidos cinco tipos de estabilidade:

- Química - Cada ingrediente ativo mantém a sua integridade química e potência, dentro dos limites estabelecidos.
- Física – inclui aparência, sabor, uniformidade, dissolução e suspensão são mantidas.
- Microbiológica - A esterilidade ou resistência ao crescimento microbiano é mantida de acordo com os requisitos especificados.
- Terapêutica - O efeito terapêutico permanece inalterado.
- Toxicológica - Não ocorre aumento significativo da toxicidade. (81)(82)

As porções do comprimido devem ser avaliadas quanto à sua estabilidade usando a condição de estabilidade a longo prazo ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\pm 5\%$ Humidade Relativa) no intervalo de 90 dias. As porções de comprimidos fracionados devem atender aos requisitos iguais às especificações de libertação do medicamento. (65)

O fracionamento do comprimido expõe o núcleo do comprimido ao ambiente externo, pode provocar problemas de estabilidade no medicamento e aumento da friabilidade, sofrer alteração na dissolução e apresentar uma maior degradação química; pode não manter o mesmo perfil de estabilidade determinado pelo fabricante. (30)(44)

Os comprimidos fracionados e armazenados num organizador de comprimidos, apresentam riscos à sua conservação e estabilidade. Podendo resultar em perda de eficácia do tratamento ou sobredosagem do utente. Os dados científicos sobre a qualidade dos comprimidos fracionados quando armazenados são insuficientes.(29)(30)

5.1 Fatores que afetam a estabilidade

Há vários fatores que podem afetar a estabilidade de um fármaco. As formas farmacêuticas sólidas são menos propensas a sofrerem de problemas de estabilidade. (85)

A estabilidade também está ligada à forma do medicamento e às propriedades dos materiais em que é embalado. Para renovar o registo de um medicamento, o fabricante deve confirmar a sua validade com estudos de estabilidade com duração de 24 meses. (29)

Tendo conhecimento dos fatores que afetam a estabilidade dos fármacos, podemos tomar medidas de forma a prevenir que as formas farmacêuticas e os fármacos sofram processos de degradação. (88)

O folheto informativo não fornece informações sobre a alteração da validade quando os comprimidos são removidos da embalagem original e armazenados no organizador de comprimidos colocando a segurança e eficácia do tratamento em risco. (21)(29)

As condições de armazenamento de medicamentos estão intimamente ligadas às suas características. Uma forma de impedir a exposição do comprimido aos fatores ambientais é cortar o blister, sem o abrir. No entanto, não contorna os problemas de identificação do medicamento, na maior parte dos casos é a embalagem externa que contém informações que incluem o nome do medicamento, a dosagem, o lote e o prazo de validade. (29)

Ao ser fracionado, o comprimido é exposto a fatores de humidade e exposição à luz, fatores que aceleram a degradação e a oxidação dos componentes da formulação e podem modificar a solubilidade do fármaco, além de aumentar a friabilidade e fragmentação. Em alguns casos, a metade não consumida deve ser desprezada, como no caso do metamizol magnésico, em que o processo de degradação se inicia logo após o fracionamento do comprimido. (64)

O alto custo dos comprimidos de desintegração oral (ODTs), que são sistemas projetados para desintegrar-se instantaneamente na saliva, permitindo a deglutição fácil sem água, levam os

utentes a manter o comprimido fracionado pela metade para um próximo uso, é outro fator a ser considerado, especialmente para produtos de uso ocasional. Isso levanta não apenas uma questão de adequação dos ODTs ao fracionamento, mas também preocupações de estabilidade das metades dos comprimidos removidas da embalagem hermética original para serem consumidas dias ou semanas depois. O peso e o teor de humidade não foram alterados significativamente e os testes de porosidade não foram realizados devido à baixa resistência mecânica do comprimido envelhecido. O escurecimento do comprimido envelhecido completa o cenário de importantes modificações estruturais verificadas. (89)

Fracionar medicamentos cuja substância ativa é lábil à luz ou à humidade pode levar à degradação da mesma. Expor a superfície cortada de um comprimido ao ar, mesmo por curtos períodos de tempo (até 24 horas), pode comprometer a sua estabilidade. Esta questão torna-se especialmente relevante quando o utente é incapaz de executar o fracionamento e este é realizado antecipadamente por um cuidador. A armazenagem dos produtos fracionados está intrinsecamente relacionada com a questão da estabilidade. Pode provocar problemas de estabilidade no medicamento e de dano no trato gástrico no caso de fármacos irritantes. Ainda há possibilidade de danificar os mecanismos de libertação modificada que sejam dependentes da integridade dos comprimidos. (14)(15)(57)

Conforme a forma farmacêutica, é possível apresentar diferentes problemas de estabilidade. Os comprimidos devem ter o seu tamanho original, a sua forma, peso e cor, em condições de manuseamento e armazenamento normais, durante todo o seu período de utilização. Manchas ou revestimento pegajoso, são também indicações da instabilidade desta forma farmacêutica. (88)

Cada componente pode afetar a estabilidade dos produtos farmacêuticos e, portanto, a eficácia e a segurança dos medicamentos dependem de fatores ambientais, como: pH, temperatura, luminosidade, oxigénio, dióxido de carbono, humidade e de outros fatores associados ao próprio produto, como é o caso do tamanho das partículas. (29)(81)

pH

A degradação de muitos medicamentos acelera ou desacelera exponencialmente conforme o pH diminui ou aumenta. Um medicamento pode ser estável por dias, semanas ou até anos na sua formulação original, mas quando misturado com outro líquido que altere o pH, pode degradar-se em minutos ou dias. É possível concluir que uma forma de controlar a estabilidade de um fármaco passa por ajustar o pH da preparação para o da sua máxima estabilidade. No entanto, essa situação nem sempre é possível uma vez que pode comprometer a solubilidade do fármaco, a

atividade terapêutica, ou ainda porque o pH de máxima estabilidade do fármaco, nem sempre é compatível com a via de administração. (81)(88)

Temperatura

Em geral, a taxa de uma reação química de um fármaco aumenta exponencialmente para cada aumento de 10°C na temperatura, aumentando a degradação do fármaco. (81) Os efeitos da temperatura na estabilidade de um fármaco podem ser minimizados ao selecionar-se uma temperatura apropriada de armazenamento. (85)

Luminosidade

A luz pode influenciar a estabilidade de um produto farmacêutico, uma vez que esta pode fornecer a energia de ativação necessária para que uma reação de degradação ocorra. A intensidade e comprimento de onda da luz têm um papel importante no desenrolar dos processos de foto degradação, sendo que para que estes processos ocorram, o comprimento de onda da luz incidente tem de estar dentro do intervalo de absorção espectral do fármaco. Os efeitos da luz podem ser minimizados ao acondicionar-se as formas farmacêuticas em embalagens foto resistentes. (85)

A exposição à radiação UV pode causar oxidação (foto-oxidação) e cisão (fotólise) de ligações covalentes. Em compostos suscetíveis, a energia fotoquímica cria intermediários de radicais livres, que podem perpetuar reações em cadeia. (81)

É fundamental que os medicamentos não sejam armazenados perto de janelas ou em qualquer lugar onde possam estar expostos à luz solar direta. (29)

Oxigénio

O oxigénio atmosférico tem a capacidade de desencadear reações de oxidação capazes de provocar a degradação de fármacos. (85)

Humidade

As formas farmacêuticas sólidas, ao contatarem com a humidade podem dissolver-se e assim causar a sua degradação. Para além da humidade presente no ar, os excipientes também podem conter um elevado teor de água. A maneira como essa água pode afetar a estabilidade das formas farmacêuticas depende da força da ligação desta com os excipientes e se esta consegue entrar em contacto com o fármaco. (14)

Para um estudo, selecionaram quatro medicamentos antiepiléticos de primeira linha com índices terapêuticos estreitos: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e valproato de sódio. Todos os comprimidos fracionados perderam peso durante o processo de fracionamento. O valproato de sódio devido à sua natureza higroscópica, quando o comprimido é fracionado e exposto ao ar, as

partes divididas ficam molhadas, fazendo aumentar o seu peso. O peso das partes divididas de valproato de sódio aumentou 10,0% após armazenamento por 24h para frações divididas e teve um aumento de 29,0% após armazenamento por 48h. (30)

Tamanho da Partícula

O tamanho das partículas do fármaco pode ter um efeito importante na estabilidade da forma farmacêutica. Quanto menor for o tamanho da partícula, maior será a sua reatividade, e consequentemente maior será a taxa de degradação do fármaco. No caso do fracionamento, partículas maiores também têm uma menor capacidade para se desagregar, ao contrário de partículas mais pequenas. (88)

IV. Conclusão

O fracionamento de comprimidos é um processo amplamente utilizado que surge da necessidade de otimizar doses a alguns utentes. Em alguns países é ainda utilizado com o intuito de reduzir custos. Este processo deve ser considerado quando não existam alternativas disponíveis, e deve ser decidida caso a caso, segundo orientações do RCM, das características do medicamento e do próprio utente, no caso das considerações económicas, estas devem ser secundárias. A presença de marca de fracionamento representa também um avanço significativo para tornar mais segura a prática, ainda que não elimine completamente os seus riscos, e que muitas das vezes possa induzir em erro o fracionamento.

A imprecisão da dose pode ser uma consequência do fracionamento ou de perda de massa durante o processo, o que pode levar a efeitos adversos que variam de toxicidade a perda de eficácia. A literatura é limitada sobre as evidências disponíveis entre o fracionamento de um comprimido e a obtenção da dose correta.

Existem características que tornam os comprimidos mais adequados para o fracionamento, incluem semivida longa; marcação; forma oblonga; tamanho grande; sem revestimento entérico e ampla janela terapêutica. As características da medicação inadequadas para a separação dos comprimidos incluem formulações com revestimento entérico ou de libertação prolongada, tamanho pequeno e fácil desintegração, sabor amargo e janela terapêutica estreita.

Os profissionais de saúde devem ter presente de que o fracionamento dos comprimidos não é apropriado para todos os utentes nem para todos os medicamentos. Devem instruir os utentes sobre como fracionar os comprimidos com precisão manualmente ou como usar um dispositivo de fracionamento de comprimidos. O tipo de fracionamento ainda é um assunto contraditório, estando sempre dependente das características do medicamento.

É mais seguro aconselhar o uso imediato de medicamentos fracionados, e assim evitar o fracionamento antecipado de um grande número de comprimidos, assim, o medicamento deve ser fracionado e deve tomar-se o restante na toma seguinte. Ainda há poucos estudos de estabilidade dos comprimidos fracionados, o que pode aumentar ou diminuir a variabilidade farmacodinâmica.

A maioria dos estudos associados ao fracionamento indica que embora se verifique flutuações no peso/dosagem dos comprimidos estas costumam ter pouco interesse para o significado clínico.

O estabelecimento de normas para tornar o fracionamento de comprimidos uma prática controlada, é bastante necessária de forma a garantir a qualidade da terapêutica para o utente.

Existem documentos reguladores da FDA, USP e Ph. Eur. que fornecem informações consistentes e úteis para a indústria farmacêutica. A legislação norte-americana, mesmo que ainda superficial, especifica critérios mínimos de produção e controle para os comprimidos comercializados que podem ser partidos. Contudo, a legislação atual sobre o tema ainda se mostra rudimentar.

Os fabricantes devem investigar os fatores físicos, que possam desempenhar um papel fundamental na obtenção da distribuição uniforme em toda a preparação do comprimido e desenvolver um processo de formulação robusto que garanta um alto grau de uniformidade entre peso e conteúdo, não apenas em todo o comprimido, mas também a partir das respectivas frações. Devem também optar por novas formas de dosagem, pelo menos as que são mais usualmente utilizadas no fracionamento.

Uma diminuição no uso de comprimidos fracionados pode resultar numa maior adesão à terapêutica e diminuição das reações adversas a medicamentos devido a diferenças farmacocinéticas imprevisíveis nas preparações.

Ainda existem lacunas do conhecimento em relação ao fracionamento, havendo alguma controvérsia em relação ao tema, entre o fracionamento de comprimidos e avaliação da uniformidade da dose e adesão à terapêutica. É desejável a realização de mais investigação com vista a determinar a influência destes fatores de forma mais inequívoca. E no futuro surgir uma criação de base de dados onde seja reunida todas as informações, uma vez que muitas vezes não está referida no folheto informativo ou no RCM.

V. Referências Bibliográficas

1. Pita JR. Épocas da farmácia em Portugal e na Europa: sinopse histórica. *Revista CEPIHS*. 2013. 245–267 p.
2. Cabral C, Pita JR. A evolução das formas farmacêuticas. *Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX (CEIS 20) – Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia*. 2015;1–36.
3. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2016 Apr 1;176(4):473. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2015.8581>
4. Borja-Oliveira CR de. Organizadores e cortadores de comprimidos: riscos e restrições ao uso. *Rev Saude Publica*. 2013 Feb;47(1):123–7.
5. Ferreira AAA, Prates EC, Fernandes JPS, Ferrarini M. Avaliação do efeito da partição de comprimidos de furosemida sobre a uniformidade da dose. *Rev Ciencias Farm Basica e Apl* [Internet]. 2011;32(1):47–53. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/228504007%0AAvaliação>
6. Council of Europe, editor. *Farmacopeia Europeia 8.0* [Internet]. 2013. 809–810; 297;298;357-359 p. Available from: www.edqm.eu
7. Grissinger M. Tablet splitting - Only if you “half” to. *P&T®* [Internet]. 2010;35(2):69–70. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/47227947>
8. Debotton N, Dahan A. Applications of Polymers as Pharmaceutical Excipients in Solid Oral Dosage Forms. *Med Res Rev* [Internet]. 2016 Jan;1–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/med.21403>
9. Baudrit O, Baltodano E, Jiménez L. Review of the Fractionation of Medicines Available in Solid Formulations (Tablets). *World J Pharm Res*. 2016;5(8):91–107.
10. Marto J, Salgado A, Almeida AJ. Administração Oral em Pediatria. *Rev Port Farmacoter*. 2011;3:154–64.
11. INFARMED. Evolução das Notificações de RAM recebidas no SNF, 1992 - 2020 [Internet]. 1992-2020. 2020 [cited 2021 Jul 17]. p. 1. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2297404/Notificações+RAM+1992-2020/db879ca4-1cf8-f21f-672c-43d1296d8841>
12. Margiocco ML, Warren J, Borgarelli M, Kukanich B. Analysis of weight uniformity, content uniformity and 30-day stability in halves and quarters of routinely prescribed cardiovascular medications. *J Vet Cardiol* [Internet]. 2009 Jun;11(1):31–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1760273409000344>
13. C Andersson Å, Lindemalm S, Eksborg S. Dividing the Tablets for Children – Good or Bad? *Pharm Methods*. 2016 Jan 1;7(1):23–7.
14. Teixeira MT, Lira LC, Sá-Barreto, Silva DLM, Cunha-Filho MSS. Panorama dos aspectos

- regulatórios que norteiam a partição de comprimidos. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;39(6):372–7.
15. Martinho J., Guerreiro MP, Simón A. O Fraccionamento de Comprimidos no Ambulatório: Implicações para a Prática Clínica. *Rev Port Farmacoter*. 2010;2:119–25.
 16. Trivedi M, Patel H, Dave R. A Review on Tablet Scoring: Background, History and Current Regulatory Considerations. *J Pharm Res Int* [Internet]. 2018 Jan 20;20(5):1–7. Available from: <http://www.sciencedomain.org/abstract/22805>
 17. Ciavarella AB, Khan MA, Gupta A, Faustino PJ. Dose Uniformity of Scored and Unscored Tablets: Application of the FDA Tablet Scoring Guidance for Industry. *PDA J Pharm Sci Technol* [Internet]. 2016 Nov 1;70(6):523–32. Available from: <http://journal.pda.org/cgi/doi/10.5731/pdajpst.2016.006411>
 18. Elliott I, Mayxay M, Yeuichaixong S, Lee SJ, Newton PN. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2014 Jul 7;19(7):754–60. Available from: <https://doi.org/10.1111/tmi.12309>
 19. Lau ETL, Steadman KJ, Cichero JAY, Nissen LM. Dosage form modification and oral drug delivery in older people. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2018 Oct; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.04.012>
 20. Forough SA, Lau ET, Steadman KJ, Cichero JA, Kyle GJ, Santos JMS, et al. A spoonful of sugar helps the medicine go down? A review of strategies for making pills easier to swallow. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2018 Jul;Volume 12:1337–46. Available from: <https://www.dovepress.com/a-spoonful-of-sugar-helps-the-medicine-go-down-a-review-of-strategies--peer-reviewed-article-PPA>
 21. Gill D, Spain M, Edlund BJ. Crushing or Splitting Medications: Unrecognized Hazards. *J Gerontol Nurs* [Internet]. 2012;38(1):8–12. Available from: <http://journals.healio.com/doi/10.3928/00989134-20111213-01>
 22. Freeman MK, White W, Iranikhah M. Tablet Splitting: A Review of the Clinical and Economic Outcomes and Patient Part 2. *Consult Pharm* [Internet]. 2012 Jun 1;27(6):421–30. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/ascp/tcp/2012/00000027/00000006/art00004>
 23. Mosena MS, Van Der Merwe E. The appropriateness and risks of tablet splitting. *SA Pharm J*. 2009;76(7):30–6.
 24. Somogyi O, Meskó A, Csorba L, Szabó P, Zelkó R. Pharmaceutical counselling about different types of tablet-splitting methods based on the results of weighing tests and mechanical development of splitting devices. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2017 Aug; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2017.05.071>
 25. Shah RB, Collier JS, Sayeed VA, Bryant A, Habib MJ, Khan MA. Tablet Splitting of a Narrow Therapeutic Index Drug: A Case with Levothyroxine Sodium. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2010 Sep 26;11(3):1359–67. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-010-9515-8>
 26. Zaid AN, Ghosh AA. Compliance of scored tablet halves produced by Palestinian Pharmaceutical Companies with the new European Pharmacopoeia requirements. *Arch*

- Pharm Res [Internet]. 2011 Jul 3;34(7):1183–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12272-011-0717-8>
27. Crawford D. Is tablet splitting safe? Nursing Made Incredibly Easy [Internet]. 2011 Sep;18–20. Available from: <https://journals.lww.com/00152258-201109000-00006>
 28. Ekedahl BEA. Patients'Experiences of Splitting Tablets. Clin Med Res [Internet]. 2013;2(4):58–62. Available from: <http://www.sciencepublishinggroup.com/journal/paperinfo.aspx?journalid=151&doi=10.11648/j.cmr.20130204.14>
 29. Borja-Oliveira CR de. Pill organizers and pill cutters: risks and limitations. Rev Saude Publica. 2013 Feb;47(1).
 30. Nidanapu RP, Rajan S, Mahadevan S, Gitanjali B. Tablet Splitting of Antiepileptic Drugs in Pediatric Epilepsy: Potential Effect on Plasma Drug Concentrations. Pediatric Drugs [Internet]. 2016 Dec 5; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40272-016-0193-1>
 31. Eserian JK, Lombardo M. Tablet subdivision: Far beyond the splitting technique [Internet]. Vol. 476, International Journal of Pharmaceutics. Elsevier B.V.; 2014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.046>
 32. Zaid AN, Ghoush AA, Al-Ramahi R, Are'r M. Evaluation of the Discrepancy between the European Pharmacopoeia Test and an Adopted United States Pharmacopoeia Test Regarding the Weight Uniformity of Scored Tablet Halves: Is Harmonization Required? PDA J Pharm Sci Technol [Internet]. 2012 Jan 1;66:20–7. Available from: <http://journal.pda.org/cgi/doi/10.5731/pdajpst.2012.00791>
 33. Eserian JK, Lombardo M. Evaluation of quality attributes of propranolol split tablets: focus on dose variability. Infarma - Ciências Farm [Internet]. 2017 Dec 18;29(4):371–8. Available from: [http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path\[\]=2188](http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path[]=2188)
 34. Teixeira MT, Sá-Barreto LCL, Gratieri T, Gelfuso GM, Silva ICR, Cunha-Filho MSS. Key Technical Aspects Influencing the Accuracy of Tablet Subdivision [Internet]. American Association of Pharmaceutical Scientists. AAPS PharmSciTech; 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-016-0615-y>
 35. Berg C, Ekedahl A. Dosages involving splitting tablets: common but unnecessary? J Pharm Heal Serv Res [Internet]. 2010 Sep;1:137–41. Available from: <https://academic.oup.com/jphsr/article/1/3/137-141/6086385>
 36. FDA (Food and Drug Administration). Guidance for Industry- Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2013. p. 5.
 37. Moffat T. New guidelines for breakmarks on tablets [Internet]. European Pharmaceutical Review. 2013 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/19410/new-guidelines-for-breakmarks-on-tablets/>
 38. Notenboom K, Vromans H, Schipper M, Leufkens HGM, Bouvy ML. Relationship between Age and the Ability to Break Scored Tablets. Front Pharmacol [Internet]. 2016 Jul

26;7(222):1–9. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00222>

39. Van Riet-Nales DA, Doeve ME, Nicia AE, Teerenstra S, Notenboom K, Hekster YA, et al. The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: Breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. *Int J Pharm* [Internet]. 2014;466:44–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.031>
40. Freeman MK, White W, Iranikhah M. Tablet Splitting: A Review of Weight and Content Uniformity Part 1. *Consult Pharm*. 2012 Oct 19;27(5):341–52.
41. Hill SW, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half-Tablets of 6 Commonly Split Medications. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2009 Apr;15(3):253–61. Available from: <http://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2009.15.3.253>
42. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon J-P, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs* [Internet]. 2010 Jan;67(1):26–32. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05477.x%7C>
43. Baig SY, Bashir L, Naz E, Naz S, Siddiqui MG, Yasmeen K, et al. Pill Splitting a risky practice. *World J Pharm Res* [Internet]. 2016;5(8):118–31. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/317587890>
44. Teixeira MT. Avaliação da influência de múltiplos fatores envolvidos na partição de comprimidos. UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA; 2015.
45. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. Paediatric Committee (PDCO). 2013. 1–24 p.
46. Enderle L. FDA Takes on Unsafe Pill Splitting [Internet]. *Pharmacy Times*. 2011 [cited 2020 May 2]. Available from: <https://www.pharmacytimes.com/view/fda-takes-on-unsafe-pill-splitting>
47. Thompson CA. New term will distinguish tablets known to split in half. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2012 Oct 1;69(19):1619–21. Available from: <https://doi.org/10.2146/news120071>
48. Marques MRC, Brown W. Updates on USP Activities Related to Dissolution, Disintegration, and Drug Release. *Dissolution Technol* [Internet]. 2013;54–5. Available from: http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201308Articles/DT201308_A07.pdf
49. Root T, Tomlin S, Erskine D, Lowey A. Pharmaceutical Issues when Crushing , Opening or Splitting Oral Dosage Forms. Royal Pharmaceutical Society [Internet]. 2011;1–7. Available from: [https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS document library/Open access/Support/toolkit/pharmaceuticalissuesdosageforms-%282%29.pdf](https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Support/toolkit/pharmaceuticalissuesdosageforms-%282%29.pdf)
50. Helmy SA. Tablet Splitting: Is It Worthwhile? Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half Tablets of 16 Commonly Used Medications in the Outpatient Setting. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2015 Jan;21(1). Available from: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.1.76>
51. Jacques ER, Alexandridis P. Tablet Scoring: Current Practice, Fundamentals, and Knowledge Gaps. *Appl Sci* [Internet]. 2019 Jul 29;9(15):3066. Available from:

<https://doi.org/10.3390/app9153066>

52. Chou C-Y, Hsu C-C, Chiang S-C, Ho C-C, Chou C-L, Wu M-S, et al. Association between Physician Specialty and Risk of Prescribing Inappropriate Pill Splitting. Baral S, editor. PLoS One [Internet]. 2013 Jul 29;8(7). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070113>
53. Zaid AN, Al-Ramahi RJ, Ghoush AA, Qaddumi A, Zaaror YA. Weight and content uniformity of lorazepam half-tablets: A study of correlation of a low drug content product. Saudi Pharm J [Internet]. 2013;21:71–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2011.12.009>
54. Zuccotti G, Pflomm J-M. Tablet Splitting. JAMA [Internet]. 2014 Feb 5;311(5):521. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.208>
55. USP 2015. General chapters <1216> TABLET FRIABILITY. United States Pharmacopoeia. 2012;USP 35:867–8.
56. PharmTech. The Ph.Eur. approach to tablet splitting. Pharmaceutical Technology. 2013. p. 4–5.
57. van der Steen KC, Frijlink HW, Schipper CMA, Barends DM. Prediction of the Ease of Subdivision of Scored Tablets from Their Physical Parameters. AAPS PharmSciTech. 2010 Mar 15;11(1):126–32.
58. Zhao N, Zidan A, Tawakkul M, Sayeed VA, Khan M. Tablet splitting: Product quality assessment of metoprolol succinate extended release tablets. Int J Pharm [Internet]. 2010;401:25–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.09.004>
59. U.S. Food and Drug Administration. Best Practices for Tablet Splitting [Internet]. FDA. 2013 [cited 2020 Feb 9]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/ensuring-safe-use-medicine/best-practices-tablet-splitting>
60. Paparella S. Identified Safety Risks With Splitting and Crushing Oral Medications. J Emerg Nurs [Internet]. 2010;36(2):156–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jen.2009.11.019>
61. Saha S, Shahiwala AF. Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. Expert Opin Drug Deliv [Internet]. 2009 Feb 24;6(2):197–208. Available from: <https://doi.org/10.1517/17425240802708978>
62. Navarro RP. Tablet Splitting: Much Ado About Nothing? J Manag Care Pharm. 2009;15(3):272–4.
63. Tahaine LM, Gharaibeh SF. Tablet Splitting and Weight Uniformity of Half-Tablets of 4 Medications in Pharmacy Practice. J Pharm Pract [Internet]. 2012 Aug 27;25(4):471–6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190012442716>
64. Auricchio MT, Yano HM, Santos AP, Bugno A. Avaliação do teor de Atenolol em comprimidos divididos com faca caseira e aparelho cortador. Acta Paul Enferm. 2011;24(1):74–9.
65. Lakshmi Narasimha Rao Katakam. Split-half Tablets: A Complete Review for Analytical

Testing. Asian J Pharm Clin Res. 2019 Jul 30;12(9):27–38.

66. Ghasemi M, Alexandridis P, Tsianou M. Conversion of particle size distribution data from mass to number-based and its application to biomass processing. Biosyst Eng [Internet]. 2018 Dec;176:73–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biosystemseng.2018.10.007>
67. Shah U V., Karde V, Ghoroi C, Heng JYY. Influence of particle properties on powder bulk behaviour and processability. Int J Pharm [Internet]. 2017;518(1–2):138–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.045>
68. Harbir K. Processing Technologies for Pharmaceutical Tablets: a Review. Int Res J Pharm. 2012;3(7):20–3.
69. Dosti B, Malaj L, Xhafaj D. Statistic estimation of breaking tablets of enalapril 20 mg. Int J Pharm Pharm Sci. 2016;8(6):222–4.
70. Pouplin T, Phuong PN, Toi P Van, Nguyen Pouplin J, Farrar J. Isoniazid, Pyrazinamide and Rifampicin Content Variation in Split Fixed-Dose Combination Tablets. Sem DS, editor. PLoS One [Internet]. 2014 Jul 8;9(7). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102047>
71. Lakshman JP, Kowalski J, Vasanthavada M, Tong W-Q, Joshi YM, Serajuddin ATM. Application of Melt Granulation Technology to Enhance Tabletting Properties of Poorly Compactible High-Dose Drugs. J Pharm Sci [Internet]. 2011 Apr;100(4):1553–65. Available from: <https://doi.org/10.1002/jps.22369>
72. Habib WA, Alanizi AS, Alanizi FK. Accuracy of tablet splitting : Comparison study between hand splitting and tablet cutter. Saudi Pharm J [Internet]. 2014;22(5):454–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.12.014>
73. van Reuler AVR, van Diemen JJK, Harmsze AM, Fuijkschot WW, Thijs A. Subdivision of aspirin tablets? Use your hands: a study on aspirin tablet subdivision using four different methods. J Pharm Pract Res [Internet]. 2018 Feb;48(1):44–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/jppr.1338>
74. Fafelelbom K, Al-Tabakha M, Eissa N, Javadi J. Evaluation of Certain Pharmaceutical Quality Attributes of Lisinopril Split Tablets. Sci Pharm [Internet]. 2016 Oct 11;84(4):646–53. Available from: <https://doi.org/10.3390/sciparm84040646>
75. Green G, Berg C, Polli JE, Dirk M. Pharmacopeial Standards for the Subdivision Characteristics of Scored Tablets. In: Pharmacopeial Forum [Internet]. 2009. p. 1598–612. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/271830441> Pharmacopeial
76. Pitt KG, Heasley MG. Determination of the tensile strength of elongated tablets. Powder Technol [Internet]. 2013;238(April 2013):169–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2011.12.060>
77. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon J-P, Petrovi M. Is splitting tablets dangerous? [Internet]. Vol. 107, Nursing Times. 2011. Available from: <https://cdn.ps.emap.com/wp-content/uploads/sites/3/2011/02/010311Is-splitting-tablets-dangerous.pdf>
78. U.S. Food & Drug. Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations

[Internet]. Vol. Preface 41, Orange Book Preface. [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/orange-book-preface>

79. Mc Gillicuddy A, Kelly M, Crean AM, Sahm LJ. The knowledge, attitudes and beliefs of patients and their healthcare professionals around oral dosage form modification: A systematic review of the qualitative literature. *Res Soc Adm Pharm* [Internet]. 2017;13(4):717–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2016.09.004>
80. Quinzler R, Schmitt SPW, Pritsch M, Kaltschmidt J, Haefeli WE. Substantial reduction of inappropriate tablet splitting with computerised decision support: a prospective intervention study assessing potential benefit and harm. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2009 Dec 12;9(30). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6947/9/30>
81. USP 35. <1191>Stability Considerations in dispensing practice. United States Pharmacopeial Conv. 2012;840–3.
82. Oliveira Ferreira A de. Guia Prático da Farmácia Magistral. In: 2^a Ed, Juiz de Fora. 2002. p. 455–92.
83. Carey H, Fondriest M. Cost-savings from an antipsychotic tablet-splitting program. *P&T*[®]. 2017;42(6):384–93.
84. Arruabarrena J, Coello J, MasPOCH S. Raman spectroscopy as a complementary tool to assess the content uniformity of dosage units in break-scored warfarin tablets. *Int J Pharm* [Internet]. 2014;465(1–2):299–305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.01.027>
85. Jr LVA. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. Vol. Fifth Edit, American Pharmacist Association. 2000. 2–49, 73–118 p.
86. Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, et al. Manual da Farmácia Hospitalar [Internet]. Ministério da Saúde. 2005. 69 p. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANUAL_FARMACIA_HOSPITALAR/manual.pdf
87. Barbosa CM. Formulário Galénico português - 1^a Adenda. 2005.
88. Marques RL. Estabilidade dos medicamentos manipulados. Universidade de Coimbra; 2014.
89. Temer AC, Teixeira MT, Sa-Barreto LL, Gratieri T, Gelfuso GM, Silva IC, et al. Subdivision of Tablets Containing Modified Delivery Technology: the Case of Orally Disintegrating Tablets. *J Pharm Innov* [Internet]. 2018 Sep 3;13:261–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12247-018-9323-3>